

B150

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年2月8日 (08.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/09316 A1

(51) 国際特許分類: C12N 15/12, 9/12, 9/16, 1/15, 1/19, 1/21, 5/10, C07K 16/40, C12Q 1/68, 1/42, 1/48

Chiba (JP). 杉山友康 (SUGIYAMA, Tomoyasu) [JP/JP]; 〒292-0045 千葉県木更津市見台2-6-23-102 Chiba (JP). 若松 愛 (WAKAMATSU, Ai) [JP/JP]; 〒292-0014 千葉県木更津市高柳1473-4-202 Chiba (JP). 永井啓一 (NAGAI, Keiichi) [JP/JP]; 〒207-0022 東京都東大和市桜が丘3-44-14-9-204 Tokyo (JP). 大樹哲嗣 (OTSUKI, Tetsuji) [JP/JP]; 〒292-0055 千葉県木更津市朝日3-1-10-B102 Chiba (JP). 舟橋真一 (FUNAHASHI, Shin-ichi) [JP/JP]; 〒305-0055 茨城県つくば市上原424-1 Ibaraki (JP). 妹尾千明 (SENOO, Chiaki) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日1-6-2-608 Ibaraki (JP). 根津淳一 (NEZU, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日1-6-2-103 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05061

(22) 国際出願日: 2000年7月28日 (28.07.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/248036 1999年7月29日 (29.07.1999) JP  
60/159,590 1999年10月18日 (18.10.1999) US  
特願2000/118776 2000年1月11日 (11.01.2000) JP  
60/183,322 2000年2月17日 (17.02.2000) US  
特願2000/183767 2000年5月2日 (02.05.2000) JP  
特願2000/241899 2000年6月9日 (09.06.2000) JP

(74) 代理人: 清水初志, 外 (SHIMIZU, Hatsuhi et al.); 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

A1

(54) Title: NOVEL GENES ENCODING PROTEIN KINASE/PROTEIN PHOSPHATASE

(54) 発明の名称: プロテインキナーゼ・プロテインフォスファターゼをコードする新規遺伝子

(57) Abstract: Attempts are made to screen clones having kinase/phosphatase-like structures from clones which have been isolated and determined in structure by Helix Research Institute (Helix Clones; Japanese Patent Application 2000-183767). By subjecting all of the helix clones to homology examination with the use of known kinase/phosphatase amino acid sequences as queries, 2 novel genes are obtained. It is expected that these genes participate in signal transduction in cells. The physiological functions of these genes can be searched by using a reporter gene assay system whereby signal transduction can be detected. These proteins are useful as target molecules in designing drugs for the development of novel drugs.

WO 01/09316

[締葉有]



---

**(57) 要約:**

ヘリックス研究所によって単離され構造が決定されたクローン（ヘリックスクローン；特願 2000-183767）から、キナーゼ・フォスファターゼ様構造を持つクローンの選択を試みた。既知のキナーゼ・フォスファターゼのアミノ酸配列をクエリーとしたホモロジー検索を全ヘリックスクローンに対して行うことにより、2 個の新規な遺伝子を取得した。該遺伝子は、細胞内のシグナル伝達に関わっていることが予想される。シグナル伝達を検出可能なレポーター遺伝子アッセイ系により、本発明の遺伝子の生理機能を検索することが可能であり、本発明のタンパク質は、創薬標的分子として、新たな医薬品の開発の上で有用である。

## 明細書

## プロテインキナーゼ・プロテインfosファターゼをコードする新規遺伝子

技術分野

本発明は、新規なヒトプロテインキナーゼ、およびプロテインfosファターゼ、および該タンパク質をコードする遺伝子に関する。

背景技術

細胞が正常に分化・増殖し、さらに組織レベルでの機能を発揮していくためには、その必要に応じて細胞が持つ様々な生理機能が正しく調和して制御されなければならぬ。そのような制御機構の多くにおいて、タンパク質リン酸化酵素/プロテインキナーゼ(以下キナーゼ)、及びタンパク質脱リン酸化酵素/プロテインfosファターゼ(以下fosファターゼ)によるタンパク質のリン酸化状態の調節は、中心的な役割を果たしていることがよく知られている。

現在までに多数のキナーゼ遺伝子、fosファターゼが同定されており、それらは構造的によく保存された非常に大きいタンパク質ファミリーを構成していることが明らかとなっている(Semin Cell Biol 1994 Dec;5(6):367-76; Cell 1995 Jan 27;80(2):225-36; Genes Cells 1996 Feb;1(2):147-69; Trends Biochem Sci 1997 Jan;22(1):18-22; Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Nov 23;96(24):13603-10)。細胞中に非常に多数のキナーゼ・fosファターゼが存在するということは、すなわち、それだけ多数の細胞内生理機能がキナーゼ・fosファターゼにより細かく制御されているということを意味する。従って、キナーゼ・fosファターゼに作用する薬剤は、レセプターアゴニストやレセプターアンタゴニストなどに代表される既存の薬剤よりも、より緻密に生理機能を制御し得る可能性を持つものと考えられる。キナーゼ・fosファターゼ作用薬は、望ましくない

副作用を主作用からより解離させることが可能な、有益性の高い医薬品となり得ることが期待される。

このようなキナーゼ・フォスファターゼ作用薬を開発するためにはまず、それそれのキナーゼ・フォスファターゼが関わる細胞内生理機能を特定し、その抑制あるいは活性化が医療上の有益性を持つかどうかについての知見が得られなければならない。しかし、現在までに既に多数のキナーゼ・フォスファターゼが単離され研究されているものの、未だ同定されていない分子も多数存在するものと予想される。また、遺伝子が単離されているものについても、それぞれのキナーゼ・フォスファターゼが関わる細胞内生理機能についての知識は未だ非常に乏しく、そのほとんどは解明されていない状態であると言える。新たなキナーゼ・フォスファターゼを同定し、その生理機能を解明することにより、新たな医薬品の開発や治療法の開発に重要な進展がもたらされることが期待される。

### 発明の開示

本発明は、新規なヒトプロテインキナーゼ、およびプロテインフォスファターゼタンパク質、並びに該タンパク質をコードする遺伝子、加えてそれらの製造および用途の提供を課題とする。

本発明者らは、上記課題を解決するために下記の如く鋭意研究を行った。まず本発明者らは、ヘリックス研究所によって単離され構造が決定されたクローン(以下、ヘリックスクローン； 特願平11-248036、特願2000-118776、特願2000-183767)からキナーゼ・フォスファターゼ様構造を持つクローン(KPクローン)を選択することを試みた。このヘリックスクローンは、[1] オリゴキャップ法による全長率の高いcDNAライブラリーの作製、および [2] 5'末端側の配列からの全長性の評価システム(ESTに対して非全長でないものを除いた上で、ATGprによる評価に基づいて選択)との組み合わせによって取得された、全長である確率の高いクローンである。また、cDNAは哺乳動物細胞用発現ベクターに組み込まれて

いるため、直ちに細胞における発現実験を行うことが可能である等の利点を有する。

本発明者らは既知のキナーゼ・ fosfotransferase のアミノ酸配列をクエリーとしたホモロジー検索を全ヘリックスクローンに対して行うことにより、 2 個のクローン「 C-NT2RP3001938 」、「 C-OVARC1000945 」（以下、 KP クローン）を選択した。この KP クローンには、ヒト新規タンパク質をコードする全長 cDNA が含まれている。既知のキナーゼ・ fosfotransferase は、その多数が細胞内の様々なシグナル伝達経路に関わっていることが知られており、今回見出したキナーゼ・ fosfotransferase 様構造を持つ KP クローンも同様に、何らかのシグナル伝達経路に関わっている可能性が考えられる。これらの KP クローンを様々なレポーター遺伝子を用いたアッセイ系において評価していくことにより、その生理機能を類推し、創薬標的分子としてのポテンシャルを探ることが可能であると考えられる。

上記の如く本発明者らは、新規なキナーゼ・ fosfotransferase タンパク質を見出し、本発明を完成させた。

即ち本発明は、新規なヒトプロテインキナーゼ、およびプロテインfosfotransferase タンパク質、並びに該タンパク質をコードする遺伝子、加えてそれらの製造および用途に関し、より具体的には、

- (1) 下記 (a) から (d) のいずれかに記載の DNA、
  - (a) 配列番号： 2 または 4 に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質をコードする DNA。
  - (b) 配列番号： 1 または 3 に記載の塩基配列のコード領域を含む DNA。
  - (c) 配列番号： 2 または 4 に記載のアミノ酸配列において 1 若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および／または付加したアミノ酸配列を有し、配列番号： 2 または 4 に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードする DNA。

(d) 配列番号：1または3に記載の塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、配列番号：2または4に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードするDNA。

〔2〕 配列番号：2または4に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質の部分ペプチドをコードするDNA、

〔3〕 〔1〕または〔2〕に記載のDNAによりコードされるタンパク質またはペプチド、

〔4〕 〔1〕または〔2〕に記載のDNAが挿入されたベクター、

〔5〕 〔1〕または〔2〕に記載のDNAまたは〔4〕に記載のベクターを保持する宿主細胞、

〔6〕 〔5〕に記載の宿主細胞を培養し、該宿主細胞またはその培養上清から発現させたタンパク質を回収する工程を含む、〔3〕に記載のタンパク質またはペプチドの製造方法、

〔7〕 〔3〕に記載のタンパク質に結合する抗体、

〔8〕 配列番号：1または3に記載の塩基配列からなるDNAまたはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチド、

〔9〕 〔3〕に記載のタンパク質に結合する化合物のスクリーニング方法であつて、

(a) 該タンパク質またはその部分ペプチドに被検試料を接触させる工程、

(b) 該タンパク質またはその部分ペプチドと被検試料との結合活性を検出する工程、

(c) 該タンパク質またはその部分ペプチドに結合する活性を有する化合物を選択する工程、を含む方法を提供するものである。

本発明は、新規なキナーゼ・ fosfotáseをコードするヒト由来遺伝子「C-NT2RP3001938」、「C-OVARC1000945」を提供する。ヒト由来遺伝子「C-NT2RP30

01938」cDNA の塩基配列を配列番号：1 に、該 cDNA によりコードされるタンパク質のアミノ酸配列を配列番号：2 に示す。ヒト由来遺伝子「C-OVARC1000945」cDNA の塩基配列を配列番号：3 に、該 cDNA によりコードされるタンパク質のアミノ酸配列を配列番号：4 に示す。

配列番号：1 に示す「C-NT2RP3001938」は、418 アミノ酸からなるタンパク質をコードする ORF を有し、また配列番号：3 に示す「C-OVARC1000945」は、865 アミノ酸からなるタンパク質をコードする ORF を有する。

本明細書において、特に断りがない限り、本発明の上記遺伝子「C-NT2RP3001938」および「C-OVARC1000945」をまとめて「KP遺伝子」、それぞれの遺伝子によってコードされるタンパク質をまとめて「KPタンパク質」と表記する。

本発明のKPタンパク質は、ヘリックス研究所によって単離され、構造が決定されたクローンから、キナーゼ・フォスファターゼ様の構造を有するクローンとして選択された。キナーゼ・フォスファターゼによるタンパク質のリン酸化状態の調節は、細胞の正常な分化・増殖、および細胞レベルでの生理機能にとって中心的な役割を担っている。従って、本発明のタンパク質は、生体において重要な機能を担う分子であると考えられ、医薬品開発の上で標的分子として有用である。

また、本発明のKPタンパク質は、タンパク質をリン酸化、脱リン酸化するための試薬として用いることも考えられる。

ヘリックスクローンは、特殊な方法により作製されており、高確率で全長鎖の cDNA を含むことが期待され（特願平 11-248036、特願 2000-118776、特願 2000-183767）、該 cDNA は哺乳類用発現ベクターに組み込まれているため、直ちに細胞における発現実験を行うことが可能である。従って、これらベクターを様々なレポーター遺伝子を用いたアッセイ系に順次供していくことによって、その生理的機能に関する情報を得ることが可能である。既知のキナーゼ・フォスファターゼは、その多数が細胞内の様々なシグナル伝達経路に関わっていることが知られており、本発明のKP遺伝子も同様にシグナル伝達経路に関わっていることが考え

られる。本発明の遺伝子について、既知のシグナル伝達を検出することが可能なレポーター遺伝子アッセイ系を用い、機能スクリーニングを行うことにより、様々な生理機能に関与する可能性を網羅的に検索することが可能である。

レポーター遺伝子を用いたアッセイ系は、多種多様の細胞内生理機能を、同一のフォーマットによって簡便に評価することができる優れた実験系である。具体的には、次のようなレポーター遺伝子アッセイにより機能スクリーニングを行う。本発明のKP遺伝子を含むベクターを、各種エンハンサー要素を持つレポーター遺伝子と共に宿主細胞に導入し、KP遺伝子を発現させる。KP遺伝子を含むベクターを導入しない対照細胞と比較して、レポーター遺伝子の発現が変化した場合、エンハンサー要素に対して該KP遺伝子によってコードされるタンパク質が作用したものと判断することができる。種々のエンハンサー要素について、本発明のKP遺伝子が作用するか否かを検討することにより、本発明のKP遺伝子の生理機能について有益な情報が得られることが期待される。多数のエンハンサー要素について、該要素に作用するシグナル伝達系、およびそのエンハンサー要素によって調節を受けている機能遺伝子等に関する大量の情報が既に知られている。従って、被検KP遺伝子があるエンハンサー要素に対して作用することが示されれば、そのエンハンサー要素に関する既知の情報から、そのKP遺伝子が関わる生理機能を類推することが可能である。

機能スクリーニングにおいては、KP遺伝子を単独で発現させた場合の作用と共に、何らかの刺激を加え、その作用に対するKP遺伝子の及ぼす影響を調べることも有益である。すなわち、KP遺伝子単独では作用を示さない場合においても、既知の刺激による特定のエレメントの活性化に対して、共発現させたKP遺伝子が、その活性化作用をさらに促進、あるいは抑制する可能性が考えられる。

既知の刺激としては、例えば、細胞表面レセプターのリガンド（インターロイキン類、増殖因子類、TGF- $\beta$ ファミリー、TNF- $\alpha$ ファミリー、ホルモン類、低分子

化合物等)、細胞内シグナル伝達に関わる因子(各種キナーゼ、各種フォスファーゼ、低分子量Gタンパク質結合タンパクファミリー、Smadファミリー、STATファミリー、TRAFファミリー、細胞表面レセプター等)の発現、およびストレス刺激(酸化ストレス、機械的ストレス、熱ストレス等)などを挙げることができる。

レポーター遺伝子を用いたアッセイは、当業者によって一般的に使用される市販の各種キットを用いて実施することができる。例えば、Clontech社のMercury™ Pathway Profiling Systems、Stratagene社のPathDetectR Trans-Reporting System、およびPathDetectR Cis-Reporting System等のキットを挙げることができる。また、文献に記載されている標準的な方法(Overview of Genetic Reporter Systems. In Current Protocols in Molecular Biology, Ed. Ausubel, F. M. et al., (Wiley & Sons, NY) Unit 9.6 (1995); Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY (1989))に従って実施することができる。

レポーター遺伝子としてルシフェラーゼ遺伝子を使用する場合、このルシフェラーゼ活性の測定は、例えば、Promega社のDual-Luciferase™ Reporter Assay Systemなどを用いた標準的な方法によって測定することができる。

上記機能スクリーニングにおいて使用できるレポーター遺伝子としては、ルシフェラーゼ遺伝子の他、例えば、分泌性アルカリフォスファーゼ遺伝子、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)遺伝子、および $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子等を挙げることができる。また、レポーターアッセイに用いるエンハンサー要素としては、血清反応性エレメント(Serum Response Element: SRE)、cAMP反応性エレメント(cAMP Response Element: CRE)、TPA反応性エレメント(TPA Response Element: TRE)、NF $\kappa$ B(Nuclear factor of  $\kappa$ B cell)結合エレメント、熱ショック反応性エレメント(Heat shock Response Element: HRE)、グルココルチコイド反応性エレメント(Glucocorticoid Response

e Element: GRE)、API (Activator protein 1: c-jun/c-fos 複合体) 結合エレメント、NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells) 結合エレメント、p53 結合エレメント、インターフェロンγ活性化エレメント (Interferon Gamma Activated Sequence: GAS)、インターフェロン反応性エレメント (Interferon-Stimulated Response Element: ISRE)、E2F 結合エレメント、STAT ファミリー結合エレメント、Smad ファミリー結合エレメント、TCF/LEF 結合エレメント、GATA ファミリー結合エレメント、ステロール調節エレメント (Sterol Regulatory Element: SRE)、IRF (Interferon Regulatory Factor) ファミリー結合エレメント、PARγ結合エレメント、および AhR 結合エレメントを例示することができる。

また、レポーター・アッセイに用いる宿主細胞としては、293、HeLa、NIH3T3、CV-1、Jurkat、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞、および心筋細胞を例示することができる。

本発明は、また、ヒト KP タンパク質 (配列番号: 2 または 4) と機能的に同等なタンパク質を包含する。このようなタンパク質には、例えば、ヒト KP タンパク質の変異体、ホモログ、バリエント等が含まれる。ここで「機能的に同等」とは、対象となるタンパク質が KP タンパク質と同様に、タンパク質をリン酸化する機能および/またはタンパク質を脱リン酸化する機能を有することを指す。目的のタンパク質が、タンパク質をリン酸化するか否かは以下の手法により判定することができる。

キナーゼタンパク質と基質タンパク質を適当な反応液中で混合し、ATP 存在下で反応を行った後、基質タンパク質のリン酸化状態を測定することによりリン酸化活性を判定することができる。キナーゼタンパク質は適当な細胞株や、組織の抽出物から一般的な生化学的な方法により精製したものを使用することができる。また、哺乳動物細胞 (COS7、CV-1、HEK293、HeLa、Jurkat、NIH3T3 など) や、昆虫細胞 (Sf9 など)、大腸菌 (E. coli)、酵母などにキナーゼタンパク質を発現する遺伝子を導入し、大量発現させたキナーゼタンパク質を用いることもできる。

[ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATPなどの、放射性同位元素で標識された ATP を用いることにより、基質タンパクのリン酸化状態を、液体シンチレーションカウンターや、オートラジオグラフィーなどにより測定することができる。

また、リン酸化タンパク特異的抗体などを用い、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) や、ウエスタンプロット法などにより基質タンパクのリン酸化状態を測定することができる。基質タンパクとしては、特定のキナーゼに特異的なタンパク質を用いることもできるし、カゼインや、ヒストン、ミエリン塩基性タンパク (MBP) といった様々なキナーゼにより非特異的にリン酸化されることが知られているタンパク質を用いることもできる。あるいは、リン酸化される配列を持つ合成ペプチドなども用いることができる。

また、キナーゼタンパク質自身のリン酸化（自己リン酸化）を測定することによってもリン酸化活性を判定することができる。より具体的には、Protein Phosphorylation: A Practical Approach. First Edition (Hardie DG. 等 著、Oxford University Press.、1993) などの成書に記載の一般的な方法に従って行うことができる。

目的のタンパク質が、タンパク質を脱リン酸化するか否かは以下の手法により判定することができる。

フォスファターゼタンパク質とあらかじめリン酸化された基質タンパク質を適当な反応液中で混合し反応を行い、基質タンパクのリン酸化程度の減少を測定すること、あるいは基質タンパク質より遊離したリン酸の量を測定することにより脱リン酸化活性を判定することができる。フォスファターゼタンパク質としては、上記のリン酸化活性の判定の場合と同様にして調製したものを使用することができる。基質タンパク質としては、上記のリン酸化活性の判定の場合と同じものを使用することができる。また、ホスホリラーゼ、ホスホリラーゼキナーゼなども基質タンパクとして使用することができる。基質タンパク質をあらかじめリン酸化するためには、ホスホリラーゼキナーゼ、プロテインキナーゼA、EGF-レセプタ

ーなどのチロシンキナーゼなどの適当なキナーゼによりリン酸化すればよい。基質タンパク質のリン酸化状態は、上記のリン酸化活性の判定の場合と同様の方法により測定することができる。より具体的には、Protein Phosphorylation: A Practical Approach. First Edition (Hardie DG.等 著、Oxford University Press.、1993)などの成書に記載の一般的な方法に従って行うことができる。

また、被検タンパク質によってリン酸化、脱リン酸化される基質タンパク質の同定は、ファージベクターなどを用いたcDNA発現ライブラリーを発現させ、それぞれのクローンから発現されるタンパク質が被検タンパク質の基質となるかどうかを判定することにより基質タンパクを同定することができる。より具体的には、EMBO J. (1997). 16:1921-1933.に記載の方法を参考に行うことができる。また、酵母ツーハイブリッドスクリーニング法などにより、被検タンパク質と結合するタンパク質を同定することにより、基質タンパクを同定することができる。より具体的には、EMBO J. (1997) 16:1909-1920.に記載の方法を参考に行うことができる。

あるタンパク質と機能的に同等なタンパク質を調製するための、当業者によく知られた方法としては、タンパク質に変異を導入する方法が知られている。例えば、当業者であれば、部位特異的変異誘発法 (Hashimoto-Gotoh, T. et al. (1995) Gene 152, 271-275、Zoller, MJ, and Smith, M. (1983) Methods Enzymol. 100, 468-500、Kramer, W. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456、Kramer W, and Fritz HJ (1987) Methods. Enzymol. 154, 350-367、Kunkel, TA (1985) Proc Natl Acad Sci USA. 82, 488-492、Kunkel (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766) 等を用いて、ヒトKPタンパク質(配列番号: 2または4)のアミノ酸に適宜変異を導入することにより、該タンパク質と機能的に同等なタンパク質を調製することができる。また、アミノ酸の変異は自然界においても生じうる。このように、ヒトKPタンパク質(配列番号: 2または4)のアミノ酸配列において1もしくは複数のアミノ酸が変異したアミノ酸配列を有し、該タンパク

質と機能的に同等なタンパク質もまた本発明のタンパク質に含まれる。このような変異体における、変異するアミノ酸数は、通常、50アミノ酸以内であり、好ましくは30アミノ酸以内であり、さらに好ましくは10アミノ酸以内（例えば、5アミノ酸以内）であると考えられる。

変異するアミノ酸残基においては、アミノ酸側鎖の性質が保存されている別のアミノ酸に変異されることが望ましい。例えばアミノ酸側鎖の性質としては、疎水性アミノ酸 (A、I、L、M、F、P、W、Y、V)、親水性アミノ酸 (R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T)、脂肪族側鎖を有するアミノ酸 (G、A、V、L、I、P)、水酸基含有側鎖を有するアミノ酸 (S、T、Y)、硫黄原子含有側鎖を有するアミノ酸 (C、M)、カルボン酸及びアミド含有側鎖を有するアミノ酸 (D、N、E、Q)、塩基含有側鎖を有するアミノ酸 (R、K、H)、芳香族含有側鎖を有するアミノ酸 (H、F、Y、W) を挙げることができる（括弧内はいずれもアミノ酸の一文字表記を表す）。

あるアミノ酸配列に対する1又は複数個のアミノ酸残基の欠失、付加および/または他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列を有するタンパク質がその生物学的活性を維持することはすでに知られている（Mark, D. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984) 81, 5662-5666、Zoller, M. J. & Smith, M. Nucleic Acids Research (1982) 10, 6487-6500、Wang, A. et al., Science 224, 1431-1433、Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79, 6409-6413）。

ヒトKPタンパク質のアミノ酸配列に複数個のアミノ酸残基が付加されたタンパク質には、ヒトKPタンパク質を含む融合タンパク質が含まれる。融合タンパク質は、ヒトKPタンパク質と他のペプチド又はタンパク質とが融合したものであり、本発明に含まれる。融合タンパク質を作製する方法は、ヒトKPタンパク質（配列番号：2または4）をコードするDNAと他のペプチド又はタンパク質をコードするDNAをフレームが一致するように連結してこれを発現ベクターに導入し、宿主で発現させればよく、当業者に公知の手法を用いることができる。本発

明のタンパク質との融合に付される他のペプチド又はタンパク質としては、特に限定されない。

本発明のタンパク質との融合に付される他のペプチドとしては、例えば、FLAG (Hopp, T. P. et al., *BioTechnology* (1988) 6, 1204-1210)、6個のHis (ヒスチジン) 残基からなる 6×His、10×His、インフルエンザ凝集素 (HA)、ヒト c-myc の断片、VSV-GP の断片、p18HIV の断片、T7-tag、HSV-tag、E-tag、SV40T 抗原の断片、lck tag、 $\alpha$ -tubulin の断片、B-tag、Protein C の断片等の公知のペプチドを使用することができる。また、本発明のタンパク質との融合に付される他のタンパク質としては、例えば、GST (グルタチオン-S-トランスフェラーゼ)、HA (インフルエンザ凝集素)、イムノグロブリン定常領域、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、MBP (マルトース結合タンパク質) 等が挙げられる。市販されているこれらペプチドまたはタンパク質をコードする DNA を本発明のタンパク質をコードする DNA と融合させ、これにより調製された融合 DNA を発現させることにより、融合タンパク質を調製することができる。

また、あるタンパク質と機能的に同等なタンパク質を調製する当業者によく知られた他の方法としては、ハイブリダイゼーション技術 (Sambrook, J et al., *Molecular Cloning 2nd ed.*, 9.47-9.58, *Cold Spring Harbor Lab. press*, 1989) を利用する方法が挙げられる。即ち、当業者であれば、ヒト KP タンパク質をコードする DNA 配列 (配列番号: 1 または 3) もしくはその一部を基に、これと相同性の高い DNA を単離して、該 DNA からヒト KP タンパク質と機能的に同等なタンパク質を単離することも通常行いうることである。本発明には、ヒト KP タンパク質をコードする DNA とハイブリダイズする DNA がコードし、ヒト KP タンパク質と機能的に同等なタンパク質が含まれる。このようなタンパク質としては、例えば、ヒトおよび他の哺乳動物のホモログ (例えば、マウス、ラット、ウサギ、ウシなどがコードするタンパク質) が挙げられる。

ヒトKPタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードするDNAを単離するためのハイブリダイゼーションの条件は、当業者であれば適宜選択することができる。ハイブリダイゼーションの条件としては、例えば、低ストリンジエントな条件が挙げられる。低ストリンジエントな条件とは、ハイブリダイゼーション後の洗浄において、例えば42°C、2×SSC、0.1%SDSの条件であり、好ましくは50°C、2×SSC、0.1%SDSの条件である。より好ましいハイブリダイゼーションの条件としては、高ストリンジエントな条件が挙げられる。高ストリンジエントな条件とは、例えば65°C、0.1×SSC及び0.1%SDSの条件である。これらの条件において、温度を上げる程に高い相同意を有するDNAが効率的に得られることが期待できる。但し、ハイブリダイゼーションのストリンジエンシーに影響する要素としては温度や塩濃度など複数の要素が考えられ、当業者であればこれら要素を適宜選択することで同様のストリンジエンシーを実現することが可能である。ハイブリダイゼーションの条件に関するさらなる指針は、例えばSambrookら(1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, N. Y.)、およびAusubelら(1995, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N. Y.)にユニット2.10により、当技術分野において容易に入手可能である。

また、ハイブリダイゼーションにかえて、ヒトKPタンパク質をコードするDNA(配列番号:1または3)の配列情報を基に合成したプライマーを用いる遺伝子增幅法、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法を利用して単離することも可能である。

これらハイブリダイゼーション技術や遺伝子增幅技術により単離されるDNAがコードする、ヒトKPタンパク質と機能的に同等なタンパク質は、通常、ヒトKPタンパク質(配列番号:2または4)とアミノ酸配列において高い相同意を有する。本発明のタンパク質には、ヒトKPタンパク質と機能的に同等であり、かつ配列番号:2または4に示されるアミノ酸配列と高い相同意を有するタンパク

質も含まれる。高い相同意とは、アミノ酸レベルにおいて、通常、少なくとも 65% 以上の同一性、好ましくは 75% 以上の同一性、さらに好ましくは 85% 以上の同一性、さらに好ましくは 95% 以上の同一性を指す。タンパク質の相同意を決定するには、文献 (Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1983) 80, 726-730) に記載のアルゴリズムにしたがえばよい。

本発明のタンパク質は、後述するそれを産生する細胞や宿主あるいは精製方法により、アミノ酸配列、分子量、等電点又は糖鎖の有無や形態などが異なり得る。しかしながら、得られたタンパク質が、ヒト KP タンパク質と同等の機能を有している限り、本発明に含まれる。例えば、本発明のタンパク質を原核細胞、例えば大腸菌で発現させた場合、本来のタンパク質のアミノ酸配列の N 末端にメチオニン残基が付加される。本発明のタンパク質はこのようなタンパク質も包含する。

本発明のタンパク質は、当業者に公知の方法により、組み換えタンパク質として、また天然のタンパク質として調製することが可能である。組み換えタンパク質であれば、本発明のタンパク質をコードする DNA(例えば配列番号：1 または 3 に記載の塩基配列を有する DNA)を、適当な発現ベクターに組み込み、これを適当な宿主細胞に導入して得た形質転換体を回収し、抽出物を得た後、イオン交換、逆相、ゲルfiltrationなどのクロマトグラフィー、あるいは本発明のタンパク質に対する抗体をカラムに固定したアフィニティーコロマトグラフィーにかけることにより、または、さらにこれらのカラムを複数組み合わせることにより精製し、調製することが可能である。

また、本発明のタンパク質をグルタチオン S-トランスフェラーゼタンパク質との融合タンパク質として、あるいはヒスチジンを複数付加させた組み換えタンパク質として宿主細胞(例えば、動物細胞や大腸菌など)内で発現させた場合には、発現させた組み換えタンパク質はグルタチオンカラムあるいはニッケルカラムを用いて精製することができる。融合タンパク質の精製後、必要に応じて融合タン

パク質のうち、目的のタンパク質以外の領域を、トロンビンまたはファクターXaなどにより切断し、除去することも可能である。

天然のタンパク質であれば、当業者に周知の方法、例えば、本発明のタンパク質を発現している組織や細胞の抽出物に対し、後述する本発明のタンパク質に結合する抗体が結合したアフィニティカラムを作用させて精製することにより単離することができる。抗体はポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよい。

本発明は、また、本発明のタンパク質の部分ペプチドを包含する。本発明の部分ペプチドは、少なくとも7アミノ酸以上、好ましくは8アミノ酸以上、さらに好ましくは9アミノ酸以上のアミノ酸配列からなる。該部分ペプチドは、例えば、本発明のタンパク質に対する抗体の作製、本発明のタンパク質に結合する化合物のスクリーニングや、本発明のタンパク質の促進剤や阻害剤のスクリーニングに利用し得る。また、本発明のタンパク質のアンタゴニストや競合阻害剤になり得る。本発明の部分ペプチドは、遺伝子工学的手法、公知のペプチド合成法、あるいは本発明のタンパク質を適切なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチドの合成は、例えば、固相合成法、液相合成法のいずれによってもよい。

本発明のタンパク質をコードするDNAは、上述したような本発明のタンパク質の in vivo や in vitro における生産に利用される他、例えば、本発明のタンパク質をコードする遺伝子の異常に起因する疾患や本発明のタンパク質により治療可能な疾患の遺伝子治療などへの応用も考えられる。本発明のDNAは、本発明のタンパク質をコードしうるものであればいかなる形態でもよい。即ち、mRNAから合成されたcDNAであるか、ゲノムDNAであるか、化学合成DNAであるなどを問わない。また、本発明のタンパク質をコードしうる限り、遺伝暗号の縮重に基づく任意の塩基配列を有するDNAが含まれる。

本発明のDNAは、当業者に公知の方法により調製することができる。例えば、本発明のタンパク質を発現している細胞よりcDNAライブラリーを作製し、本発明のDNAの配列（例えば、配列番号：1または3）の一部をプローブにしてハイブリダイゼーションを行うことにより調製できる。cDNAライブラリーは、例えば、文献（Sambrook, J. et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)）に記載の方法により調製してもよいし、市販のDNAライブラリーを用いてもよい。また、本発明のタンパク質を発現している細胞よりRNAを調製し、逆転写酵素によりcDNAを合成した後、本発明のDNAの配列（例えば、配列番号：1または3）に基づいてオリゴDNAを合成し、これをプライマーとして用いてPCR反応を行い、本発明のタンパク質をコードするcDNAを増幅させることにより調製することも可能である。

また、得られたcDNAの塩基配列を決定することにより、それがコードする翻訳領域を決定でき、本発明のタンパク質のアミノ酸配列を得ることができる。また、得られたcDNAをプローブとしてゲノムDNAライブラリーをスクリーニングすることにより、ゲノムDNAを単離することができる。

具体的には、次のようにすればよい。まず、本発明のタンパク質を発現する細胞、組織、臓器から、mRNAを単離する。mRNAの単離は、公知の方法、例えば、グアニジン超遠心法(Chirgwin, J. M. et al., Biochemistry (1979) 18, 5294-5299)、AGPC法(Chomczynski, P. and Sacchi, N., Anal. Biochem. (1987) 162, 156-159)等により全RNAを調製し、mRNA Purification Kit (Pharmacia)等を使用して全RNAからmRNAを精製する。また、QuickPrep mRNA Purification Kit (Pharmacia)を用いることによりmRNAを直接調製することもできる。

得られたmRNAから逆転写酵素を用いてcDNAを合成する。cDNAの合成は、AMV Reverse Transcriptase First-strand cDNA Synthesis Kit (生化学工業)等を用いて行うこともできる。また、本明細書に記載されたプライマー等を用いて、5'-Ampli-FINDER RACE Kit (Clontech製)およびポリメラーゼ連鎖反応(polymer

ase chain reaction ; PCR)を用いた 5'-RACE 法(Frohman, M. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85, 8998-9002 ; Belyavsky, A. et al., Nucleic Acids Res. (1989) 17, 2919-2932) に従い、cDNA の合成および増幅を行うことができる。

得られた PCR 産物から目的とする DNA 断片を調製し、ベクターDNA と連結する。さらに、これより組換えベクターを作製し、大腸菌等に導入してコロニーを選択して所望の組換えベクターを調製する。目的とする DNA の塩基配列は、公知の方法、例えば、ジデオキシスクレオチドチェインターミネーション法により確認することができる。

また、本発明の DNA においては、発現に使用する宿主のコドン使用頻度を考慮して、より発現効率の高い塩基配列を設計することができる (Grantham, R. et al., Nucleic Acids Research (1981) 9, r43-74)。また、本発明の DNA は、市販のキットや公知の方法によって改変することができる。改変としては、例えば、制限酵素による消化、合成オリゴスクレオチドや適当な DNA フラグメントの挿入、リンカーの付加、開始コドン (ATG) および／または終止コドン (TAA, TGA、又は TAG) の挿入等が挙げられる。

本発明の DNA は、具体的には、配列番号 : 1 の塩基配列において 366 位の塩基 A から 1619 位の塩基 C からなる DNA を包含する。また、配列番号 : 3 の塩基配列において 33 位の塩基 A から 2627 位の A からなる DNA を包含する。

本発明の DNA はまた、配列番号 : 1 または 3 に示す塩基配列からなる DNA とハイブリダイズする DNA であり、且つ上記本発明のタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードする DNA を含む。ハイブリダイゼーションにおける条件は当業者であれば適宜選択することができるが、具体的には上記した条件を用いることができる。これらの条件において、温度を上げる程に高い相同意を有する DNA を得ることができる。上記のハイブリダイズする DNA は、好ましくは天然由来の DNA、例えば cDNA 又は染色体 DNA である。

本発明は、また、本発明のDNAが挿入されたベクターを提供する。本発明のベクターとしては、宿主細胞内において本発明のDNAを保持したり、本発明のタンパク質を発現させるために有用である。

ベクターとしては、例えば、大腸菌を宿主とする場合には、ベクターを大腸菌（例えば、JM109、DH5 $\alpha$ 、HB101、XL1Blue）などで大量に増幅させ大量調製するために、大腸菌で増幅されるための「ori」をもち、さらに形質転換された大腸菌の選抜遺伝子（例えば、なんらかの薬剤（アンビシリンやテトラサイクリン、カナマイシン、クロラムフェニコール）により判別できるような薬剤耐性遺伝子）を有すれば特に制限はない。ベクターの例としては、M13系ベクター、pUC系ベクター、pBR322、pBluescript、pCR-Scriptなどが挙げられる。また、cDNAのサブクローニング、切り出しを目的とした場合、上記ベクターの他に、例えば、pGEM-T、pDIRECT、pT7などが挙げられる。本発明のタンパク質を生産する目的においてベクターを使用する場合には、特に、発現ベクターが有用である。発現ベクターとしては、例えば、大腸菌での発現を目的とした場合は、ベクターが大腸菌で増幅されるような上記特徴を持つほかに、宿主を JM109、DH5 $\alpha$ 、HB101、XL1-Blueなどの大腸菌とした場合においては、大腸菌で効率よく発現できるようなプロモーター、例えば、lacZプロモーター (Wardら, Nature (1989) 341, 544-546; FASEB J. (1992) 6, 2422-2427)、arabプロモーター (Betterら, Science (1988) 240, 1041-1043)、またはT7プロモーターなどを持っていることが不可欠である。このようなベクターとしては、上記ベクターの他に pGEX-5X-1 (ファルマシア社製)、「QIAexpress system」 (キアゲン社製)、pEGFP、またはpET(この場合、宿主は T7 RNA ポリメラーゼを発現している BL21 が好ましい)などが挙げられる。

また、ベクターには、ポリペプチド分泌のためのシグナル配列が含まれていてもよい。タンパク質分泌のためのシグナル配列としては、大腸菌のペリプラズムに産生させる場合、pelBシグナル配列 (Lei, S. P. et al. J. Bacteriol. (1987)

169, 4379 ) を使用すればよい。宿主細胞へのベクターの導入は、例えば塩化カルシウム法、エレクトロポレーション法を用いて行うことができる。

大腸菌以外にも、例えば、本発明のタンパク質を製造するためのベクターとしては、哺乳動物由来の発現ベクター（例えば、pcDNA3（インビトロゲン社製）や、pEGF-BOS（Nucleic Acids. Res. 1990, 18(17), p5322）、pEF、pCDM8）、昆虫細胞由来の発現ベクター（例えば「Bac-to-BAC baculovirus expression system」（ギブコ BRL 社製）、pBacPAK8）、植物由来の発現ベクター（例えば pMH1、pMH2）、動物ウィルス由来の発現ベクター（例えば、pHSV、pMV、pAdexLcw）、レトロウイルス由来の発現ベクター（例えば、pZIPneo）、酵母由来の発現ベクター（例えば、「Pichia Expression Kit」（インビトロゲン社製）、pNV11、SP-Q01）、枯草菌由来の発現ベクター（例えば、pPL608、pKTH50）が挙げられる。

CHO 細胞、COS 細胞、NIH3T3 細胞等の動物細胞での発現を目的とした場合には、細胞内で発現させるために必要なプロモーター、例えば SV40 プロモーター（Mulligan ら, Nature (1979) 277, 108）、MMLV-LTR プロモーター、EF1 $\alpha$  プロモーター（Mizushima ら, Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322）、CMV プロモーターなどを持っていることが不可欠であり、細胞への形質転換を選抜するための遺伝子（例えば、薬剤（ネオマイシン、G418 など）により判別できるような薬剤耐性遺伝子）を有すればさらに好ましい。このような特性を有するベクターとしては、例えば、pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV、pOP13 などが挙げられる。

さらに、遺伝子を安定的に発現させ、かつ、細胞内での遺伝子のコピー数の増幅を目的とする場合には、核酸合成経路を欠損した CHO 細胞にそれを相補する DHFR 遺伝子を有するベクター（例えば、pCHOI など）を導入し、メトトレキセート（MTX）により増幅させる方法が挙げられ、また、遺伝子の一過性の発現を目的とする場合には、SV40 T 抗原を発現する遺伝子を染色体上に持つ COS 細胞を用いて SV40 の複製起点を持つベクター（pcD など）で形質転換する方法が挙げられる。

複製開始点としては、また、ポリオーマウィルス、アデノウィルス、ウシバビロ

ーマウイルス (BPV) 等の由来のものを用いることもできる。さらに、宿主細胞系で遺伝子コピー数増幅のため、発現ベクターは選択マーカーとして、アミノグリコシドトランスフェラーゼ (APH) 遺伝子、チミジンキナーゼ (TK) 遺伝子、大腸菌キサンチングアシンホスホリボシルトランスフェラーゼ (Ecogpt) 遺伝子、ジヒドロ葉酸還元酵素 (dhfr) 遺伝子等を含むことができる。

一方、動物の生体内で本発明の DNA を発現させる方法としては、本発明の DNA を適当なベクターに組み込み、例えば、レトロウイルス法、リボソーム法、カチオニックリボソーム法、アデノウイルス法などにより生体内に導入する方法などが挙げられる。これにより、本発明の K P 遺伝子の変異に起因する疾患に対する遺伝子治療を行うことが可能である。用いられるベクターとしては、例えば、アデノウイルスベクター (例えば pAdex1cw) やレトロウイルスベクター (例えば pZ IPneo) などが挙げられるが、これらに制限はない。ベクターへの本発明の DNA の挿入などの一般的な遺伝子操作は、常法に従って行うことが可能である (Molecular Cloning , 5.61-5.63)。生体内への投与は、ex vivo 法であっても、in vivo 法であってもよい。

また、本発明は、本発明のベクターが導入された宿主細胞を提供する。本発明のベクターが導入される宿主細胞としては特に制限はなく、例えば、大腸菌や種々の動物細胞などを用いることが可能である。本発明の宿主細胞は、例えば、本発明のタンパク質の製造や発現のための產生系として使用することができる。タンパク質製造のための產生系は、in vitro および in vivo の產生系がある。in vitro の產生系としては、真核細胞を使用する產生系や原核細胞を使用する產生系が挙げられる。

真核細胞を使用する場合、例えば、動物細胞、植物細胞、真菌細胞を宿主に用いることができる。動物細胞としては、哺乳類細胞、例えば、CHO (J. Exp. Med. (1995) 108, 945)、COS、3T3、ミエローマ、BHK (baby hamster kidney)、HeLa、Vero、両生類細胞、例えばアフリカツメガエル卵母細胞 (Valle, et al.,

Nature (1981) 291, 358-340 )、あるいは昆虫細胞、例えば、Sf9、Sf21、Tn5 が知られている。CHO 細胞としては、特に、DHFR 遺伝子を欠損した CHO 細胞である dhfr-CHO (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, 4216-4220 ) や CHO K-1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1968) 60, 1275) を好適に使用することができる。動物細胞において、大量発現を目的とする場合には特に CHO 細胞が好ましい。宿主細胞へのベクターの導入は、例えば、リン酸カルシウム法、DEAE デキストラン法、カチオニックリボソーム DOTAP (ペーリングガーマンハイム社製) を用いた方法、エレクトロポーリーション法、リポフェクションなどの方法で行うことができる。

植物細胞としては、例えば、ニコチアナ・タバコ (Nicotiana tabacum) 由来の細胞がタンパク質生産系として知られており、これをカルス培養すればよい。真菌細胞としては、酵母、例えば、サッカロミセス (Saccharomyces) 属、例えば、サッカロミセス・セレビシエ (Saccharomyces cerevisiae) 、糸状菌、例えば、アスペルギルス (Aspergillus) 属、例えば、アスペルギルス・ニガー (Aspergillus niger) が知られている。

原核細胞を使用する場合、細菌細胞を用いる產生系がある。細菌細胞としては、大腸菌 (E. coli) 、例えば、JM109、DH5 $\alpha$ 、HB101 等が挙げられ、その他、枯草菌が知られている。

これらの細胞を目的とする DNA により形質転換し、形質転換された細胞を *in vitro* で培養することによりタンパク質が得られる。培養は、公知の方法に従い行うことができる。例えば、動物細胞の培養液として、例えば、DMEM、MEM、RPMI 1640、IMDM を使用することができる。その際、牛胎児血清 (FCS) 等の血清補液を併用することもできるし、無血清培養してもよい。培養時の pH は、約 6~8 であるのが好ましい。培養は、通常、約 30~40°C で約 15~200 時間行い、必要に応じて培地の交換、通気、攪拌を加える。

一方、*in vivo* でタンパク質を産生させる系としては、例えば、動物を使用する産生系や植物を使用する産生系が挙げられる。これらの動物又は植物に目的とする DNA を導入し、動物又は植物の体内でタンパク質を産生させ、回収する。本発明における「宿主」とは、これらの動物、植物を包含する。

動物を使用する場合、哺乳類動物、昆虫を用いる産生系がある。哺乳類動物としては、ヤギ、ブタ、ヒツジ、マウス、ウシを用いることができる (Vicki Glaser, SPECTRUM Biotechnology Applications, 1993)。また、哺乳類動物を用いる場合、トランスジェニック動物を用いることができる。

例えば、目的とする DNA を、ヤギ  $\beta$  カゼインのような乳汁中に固有に産生されるタンパク質をコードする遺伝子との融合遺伝子として調製する。次いで、この融合遺伝子を含む DNA 断片をヤギの胚へ注入し、この胚を雌のヤギへ移植する。胚を受容したヤギから生まれるトランスジェニックヤギ又はその子孫が産生する乳汁から、目的のタンパク質を得ることができる。トランスジェニックヤギから産生されるタンパク質を含む乳汁量を増加させるために、適宜ホルモンをトランスジェニックヤギに使用してもよい (Ebert, K.M. et al., Bio/Technology (1994) 12, 699-702)。

また、昆虫としては、例えばカイコを用いることができる。カイコを用いる場合、目的のタンパク質をコードする DNA を挿入したバキュロウイルスをカイコに感染させることにより、このカイコの体液から目的のタンパク質を得ることができる (Susumu, M. et al., Nature (1985) 315, 592-594)。

さらに、植物を使用する場合、例えばタバコを用いることができる。タバコを用いる場合、目的とするタンパク質をコードする DNA を植物発現用ベクター、例えば pMON 530 に挿入し、このベクターをアグロバクテリウム・ツメファシエンス (*Agrobacterium tumefaciens*) のようなバクテリアに導入する。このバクテリアをタバコ、例えば、ニコチアナ・タバコ (*Nicotiana tabacum*) に感染させ、

本タバコの葉より所望のポリペプチドを得ることができる(Julian K.-C. Ma et al., Eur. J. Immunol. (1994) 24, 131-138)。

これにより得られた本発明のタンパク質は、宿主細胞内または細胞外(培地など)から単離し、実質的に純粋で均一なタンパク質として精製することができる。タンパク質の分離、精製は、通常のタンパク質の精製で使用されている分離、精製方法を使用すればよく、何ら限定されるものではない。例えば、クロマトグラフィーカラム、フィルター、限外濾過、塩析、溶媒沈殿、溶媒抽出、蒸留、免疫沈降、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動法、透析、再結晶等を適宜選択、組み合わせればタンパク質を分離、精製することができる。

クロマトグラフィーとしては、例えばアフィニティーコロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー等が挙げられる(Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。これらのクロマトグラフィーは、液相クロマトグラフィー、例えばHPLC、FPLC等の液相クロマトグラフィーを用いて行うことができる。本発明は、これらの精製方法を用い、高度に精製されたタンパク質も包含する。

なお、タンパク質を精製前又は精製後に適当なタンパク質修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり部分的にペプチドを除去することもできる。タンパク質修飾酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、リシルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グルコシダーゼなどが用いられる。

本発明は、また、本発明のタンパク質と結合する抗体を提供する。本発明の抗体の形態には、特に制限はなく、ポリクローナル抗体の他、モノクローナル抗体も含まれる。また、ウサギなどの免疫動物に本発明のタンパク質を免疫して得た抗血清、すべてのクラスのポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体、さらにヒト抗体や遺伝子組み換えによるヒト型化抗体も含まれる。

抗体取得の感作抗原として使用される本発明のタンパク質は、その由来となる動物種に制限されないが哺乳動物、例えばヒト、マウス又はラット由来のタンパク質が好ましく、特にヒト由来のタンパク質が好ましい。ヒト由来のタンパク質は、本明細書に開示される遺伝子配列又はアミノ酸配列を用いて得ることができる。

本発明において、感作抗原として使用されるタンパク質は、完全なタンパク質であってもよいし、また、タンパク質の部分ペプチドであってもよい。タンパク質の部分ペプチドとしては、例えば、タンパク質のアミノ基(N)末端断片やカルボキシ(C)末端断片が挙げられる。本明細書で述べる「抗体」とはタンパク質の全長又は断片に反応する抗体を意味する。

本発明のタンパク質又はその断片をコードする遺伝子を公知の発現ベクター系に挿入し、該ベクターによって本明細書で述べた宿主細胞を形質転換させ、該宿主細胞内外から目的のタンパク質又はその断片を公知の方法で得て、これらを感作抗原として用いればよい。また、タンパク質を発現する細胞又はその溶解物あるいは化学的に合成した本発明のタンパク質を感作抗原として使用してもよい。短いペプチドは、キーホールリンベットヘモシアニン、ウシ血清アルブミン、卵白アルブミンなどのキャリアタンパク質と適宜結合させて抗原とすることが好ましい。

感作抗原で免疫される哺乳動物としては、特に限定されるものではないが、細胞融合に使用する親細胞との適合性を考慮して選択するのが好ましく、一般的には、げっ歯目、ウサギ目、霊長目の動物が使用される。

げっ歯目の動物としては、例えば、マウス、ラット、ハムスター等が使用される。ウサギ目の動物としては、例えば、ウサギが使用される。霊長目の動物としては、例えば、サルが使用される。サルとしては、狭鼻下目のサル(旧世界ザル)、例えば、カニクイザル、アカゲザル、マントヒヒ、チンパンジー等が使用される。

感作抗原を動物に免疫するには、公知の方法に従って行われる。一般的な方法としては、感作抗原を哺乳動物の腹腔内又は皮下に注射する。具体的には、感作抗原を PBS (Phosphate-Buffered Saline) や生理食塩水等で適量に希釈、懸濁したものに対し、所望により通常のアジュバント、例えば、フロイント完全アジュバントを適量混合し、乳化後、哺乳動物に投与する。さらに、その後、フロイント不完全アジュバントに適量混合した感作抗原を、4~21 日毎に数回投与することが好ましい。また、感作抗原免疫時に適当な担体を使用することができる。このように免疫し、血清中に所望の抗体レベルが上昇するのを常法により確認する。

ここで、本発明のタンパク質に対するポリクローナル抗体を得るには、血清中の所望の抗体レベルが上昇したことを確認した後、抗原を感作した哺乳動物の血液を取り出す。この血液から公知の方法により血清を分離する。ポリクローナル抗体としては、ポリクローナル抗体を含む血清を使用してもよいし、必要に応じてこの血清からポリクローナル抗体を含む画分をさらに単離して、これを用いてもよい。例えば、本発明のタンパク質をカップリングさせたアフィニティーカラムを用いて、本発明のタンパク質のみを認識する画分を得て、さらにこの画分をプロテイン A あるいはプロテイン G カラムを利用して精製することにより、免疫グロブリン G あるいは M を調製することができる。

モノクローナル抗体を得るには、上記抗原を感作した哺乳動物の血清中に所望の抗体レベルが上昇するのを確認した後に、哺乳動物から免疫細胞を取り出し、細胞融合に付せばよい。この際、細胞融合に使用される好ましい免疫細胞として、特に脾細胞が挙げられる。前記免疫細胞と融合される他方の親細胞としては、好ましくは哺乳動物のミエローマ細胞、より好ましくは、薬剤による融合細胞選別のための特性を獲得したミエローマ細胞が挙げられる。

前記免疫細胞とミエローマ細胞の細胞融合は基本的には公知の方法、例えば、ミルステインらの方法(Galfre, G. and Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46) 等に準じて行うことができる。

細胞融合により得られたハイブリドーマは、通常の選択培養液、例えば、HAT 培養液（ヒボキサンチン、アミノブテリンおよびチミジンを含む培養液）で培養することにより選択される。当該 HAT 培養液での培養は、目的とするハイブリドーマ以外の細胞（非融合細胞）が死滅するのに十分な時間、通常、数日～数週間継続して行う。次いで、通常の限界希釈法を実施し、目的とする抗体を產生するハイブリドーマのスクリーニングおよびクローニングを行う。

また、ヒト以外の動物に抗原を免疫して上記ハイブリドーマを得る他に、ヒトリンパ球、例えばEB ウィルスに感染したヒトリンパ球を *in vitro* でタンパク質、タンパク質発現細胞又はその溶解物で感作し、感作リンパ球をヒト由来の永久分裂能を有するミエローマ細胞、例えば U266 と融合させ、タンパク質への結合活性を有する所望のヒト抗体を產生するハイブリドーマを得ることもできる（特開昭 63-17688 号公報）。

次いで、得られたハイブリドーマをマウス腹腔内に移植し、同マウスより腹水を回収し、得られたモノクローナル抗体を、例えば、硫安沈殿、プロテイン A、プロテイン G カラム、DEAE イオン交換クロマトグラフィー、本発明のタンパク質をカッピングしたアフィニティーカラムなどにより精製することで調製することが可能である。本発明の抗体は、本発明のタンパク質の精製、検出に用いられる他、本発明のタンパク質のアゴニストやアンタゴニストの候補になる。また、この抗体を本発明のタンパク質が関与する疾患の抗体治療へ応用することも考えられる。得られた抗体を人体に投与する目的（抗体治療）で使用する場合には、免疫原性を低下させるため、ヒト抗体やヒト型抗体が好ましい。

例えば、ヒト抗体遺伝子のレバートリーを有するトランスジェニック動物に抗原となるタンパク質、タンパク質発現細胞又はその溶解物を免疫して抗体產生細胞を取得し、これをミエローマ細胞と融合させたハイブリドーマを用いてタンパク質に対するヒト抗体を取得することができる（国際公開番号 WO92-03918、WO93-2227、WO94-02602、WO94-25585、WO96-33735 および WO96-34096 参照）。

ハイブリドーマを用いて抗体を產生する以外に、抗体を產生する感作リンパ球等の免疫細胞を癌遺伝子（oncogene）により不死化させた細胞を用いてもよい。

このように得られたモノクローナル抗体はまた、遺伝子組換え技術を用いて產生させた組換え型抗体として得ることができる（例えば、Borrebaeck, C. A. K. and Larrick, J. W., *THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES*, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990 参照）。組換え型抗体は、それをコードする DNA をハイブリドーマ又は抗体を產生する感作リンパ球等の免疫細胞からクローニングし、適当なベクターに組み込んで、これを宿主に導入し產生させる。本発明は、この組換え型抗体を包含する。

さらに、本発明の抗体は、本発明のタンパク質に結合する限り、その抗体断片や抗体修飾物であつてよい。例えば、抗体断片としては、Fab、F(ab')2、Fv 又は H鎖と L鎖の Fv を適当なリンカーで連結させたシングルチェイン Fv(scFv) (Huston; J. S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1988) 85, 5879-5883) が挙げられる。具体的には、抗体を酵素、例えば、パパイン、ペプシンで処理し抗体断片を生成させるか、又は、これら抗体断片をコードする遺伝子を構築し、これを発現ベクターに導入した後、適当な宿主細胞で発現させる（例えば、Co, M. S. et al., *J. Immunol.* (1994) 152, 2968-2976 ; Better, M. and Horwitz, A. H., *Methods Enzymol.* (1989) 178, 476-496 ; Pluckthun, A. and Skerra, A., *Methods Enzymol.* (1989) 178, 497-515 ; Lamoyi, E., *Methods Enzymol.* (1986) 121, 652-663 ; Rousseaux, J. et al., *Methods Enzymol.* (1986) 121, 663-669 ; Bird, R. E. and Walker, B. W., *Trends Biotechnol.* (1991) 9, 1 32-137 参照）。

抗体修飾物として、ポリエチレングリコール (PEG) 等の各種分子と結合した抗体を使用することもできる。本発明の「抗体」にはこれらの抗体修飾物も包含される。このような抗体修飾物を得るには、得られた抗体に化学的な修飾を施すこ

とによって得ることができる。これらの方法はこの分野において既に確立されている。

また、本発明の抗体は、公知の技術を使用して非ヒト抗体由来の可変領域とヒト抗体由来の定常領域からなるキメラ抗体又は非ヒト抗体由来の CDR (相補性決定領域) とヒト抗体由来の FR (フレームワーク領域) 及び定常領域からなるヒト型化抗体として得ることができる。

前記のように得られた抗体は、均一にまで精製することができる。本発明で使用される抗体の分離、精製は通常のタンパク質で使用されている分離、精製方法を使用すればよい。例えば、アフィニティークロマトグラフィー等のクロマトグラフィーカラム、フィルター、限外濾過、塩析、透析、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動等を適宜選択、組み合わせれば、抗体を分離、精製することができる(Antibodies : A Laboratory Manual. Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988) が、これらに限定されるものではない。上記で得られた抗体の濃度測定は吸光度の測定又は酵素結合免疫吸着検定法(Enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA)等により行うことができる。

アフィニティークロマトグラフィーに用いるカラムとしては、プロテインAカラム、プロテインGカラムが挙げられる。例えば、プロテインAカラムを用いたカラムとして、Hyper D, POROS, Sepharose F. F. (Pharmacia) 等が挙げられる。

アフィニティークロマトグラフィー以外のクロマトグラフィーとしては、例えば、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー等が挙げられる(Strategies for Protein Purification and Characterization : A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。これらのクロマトグラフィーは HPLC、FPLC 等の液相クロマトグラフィーを用いて行うことができる。

また、本発明の抗体の抗原結合活性を測定する方法として、例えば、吸光度の測定、酵素結合免疫吸着検定法(Enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA)、EIA(酵素免疫測定法)、RIA(放射免疫測定法)あるいは蛍光抗体法を用いることができる。ELISAを用いる場合、本発明の抗体を固相化したプレートに本発明のタンパク質を添加し、次いで目的の抗体を含む試料、例えば、抗体産生細胞の培養上清や精製抗体を加える。酵素、例えば、アルカリフェオヌアターゼ等で標識した抗体を認識する二次抗体を添加し、プレートをインキュベーションし、次いで洗浄した後、p-ニトロフェニル磷酸などの酵素基質を加えて吸光度を測定することで抗原結合活性を評価することができる。タンパク質としてタンパク質の断片、例えばそのC末端からなる断片を使用してもよい。本発明の抗体の活性評価には、BIAcore(Pharmacia製)を使用することができる。

これらの手法を用いることにより、本発明の抗体と試料中に含まれる本発明のタンパク質が含まれると予想される試料とを接触せしめ、該抗体と該タンパク質との免疫複合体を検出又は測定することからなる、本発明のタンパク質の検出又は測定方法を実施することができる。本発明のタンパク質の検出又は測定方法は、タンパク質を特異的に検出又は測定することができるため、タンパク質を用いた種々の実験等に有用である。

本発明はまた、ヒトKPタンパク質をコードするDNA(配列番号: 1または3)またはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを提供する。

ここで「相補鎖」とは、A:T(ただしRNAの場合はU)、G:Cの塩基対からなる2本鎖核酸の一方の鎖に対する他方の鎖を指す。また、「相補的」とは、少なくとも15個の連続したヌクレオチド領域で完全に相補配列である場合に限られず、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは90%、さらに好ましくは95%以上の塩基配列上の相同性を有すればよい。相同性を決定するためのアルゴリズムは本明細書に記載したものを使用すればよい。

このような核酸には、本発明のタンパク質をコードする DNA の検出や増幅に用いるプローブやプライマー、該 DNA の発現を検出するためのプローブやプライマー、本発明のタンパク質の発現を制御するためのヌクレオチド又はヌクレオチド誘導体（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドやリボザイム、またはこれらをコードする DNA 等）が含まれる。また、このような核酸は、DNA チップの作製に利用することもできる。

プライマーとして用いる場合、3' 側の領域は相補的とし、5' 側には制限酵素認識配列やタグなどを付加することができる。

アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、例えば、配列番号：1 または 3 の塩基配列中のいずれかの箇所にハイブリダイズするアンチセンスオリゴヌクレオチドが含まれる。このアンチセンスオリゴヌクレオチドは、好ましくは配列番号：1 または 3 の塩基配列中の連続する少なくとも 15 個以上のヌクレオチドに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドである。さらに好ましくは、連続する少なくとも 15 個以上のヌクレオチドが翻訳開始コドンを含むアンチセンスオリゴヌクレオチドである。

アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、それらの誘導体や修飾体を使用することができる。修飾体として、例えばメチルホスホネート型又はエチルホスホネート型のような低級アルキルホスホネート修飾体、ホスホロチオエート修飾体又はホスホロアミデート修飾体等が挙げられる。

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、DNA 又は mRNA の所定の領域を構成するヌクレオチドに対応するヌクレオチドが全て相補配列であるもののみならず、DNA または mRNA とオリゴヌクレオチドとが配列番号：1 または 3 に示される塩基配列に特異的にハイブリダイズできる限り、1 又は複数個のヌクレオチドのミスマッチが存在しているものも含まれる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は、本発明のタンパク質の產生細胞に作用して、該タンパク質をコードする DNA 又は mRNA に結合することに

より、その転写又は翻訳を阻害したり、mRNA の分解を促進したりして、本発明のタンパク質の発現を抑制することにより、結果的に本発明のタンパク質の作用を抑制する効果を有する。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は、それらに対して不活性な適当な基剤と混和して塗布剤、パップ剤等の外用剤とすることができます。

また、必要に応じて、賦形剤、等張化剤、溶解補助剤、安定化剤、防腐剤、無痛化剤等を加えて錠剤、散財、顆粒剤、カプセル剤、リポソームカプセル剤、注射剤、液剤、点鼻剤など、さらに凍結乾燥剤とすることができます。これらは常法にしたがって調製することができる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は患者の患部に直接適用するか、又は血管内に投与するなどして結果的に患部に到達し得るように患者に適用する。さらには、持続性、膜透過性を高めるアンチセンス封入素材を用いることもできる。例えば、リポソーム、ポリ-L-リジン、リビッド、コレステロール、リポフェクチン又はこれらの誘導体が挙げられる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体の投与量は、患者の状態に応じて適宜調整し、好ましい量を用いることができる。例えば、0.1～100mg/kg、好ましくは0.1～50mg/kgの範囲で投与することができる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは本発明のタンパク質の発現を阻害し、従って本発明のタンパク質の生物学的活性を抑制することにおいて有用である。また、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含有する発現阻害剤は、本発明のタンパク質の生物学的活性を抑制することが可能である点で有用である。

本発明のタンパク質は、これに結合する化合物のスクリーニングに有用である。すなわち、本発明のタンパク質と、該タンパク質に結合する化合物を含むと予想される被検試料とを接触せしめ、そして本発明のタンパク質に結合する活性を有する化合物を選択する、ことからなる本発明のタンパク質に結合する化合物をスクリーニングする方法において使用される。

スクリーニングに用いられる本発明のタンパク質は組換えタンパク質であっても、天然由来のタンパク質であってもよい。また部分ペプチドであってもよい。また細胞表面に発現させた形態、または膜画分としての形態であってもよい。被検試料としては特に制限はなく、例えば、細胞抽出物、細胞培養上清、発酵微生物産生物、海洋生物抽出物、植物抽出物、精製若しくは粗精製タンパク質、ペプチド、非ペプチド性化合物、合成低分子化合物、天然化合物が挙げられる。被検試料を接触させる本発明のタンパク質は、例えば、精製したタンパク質として、可溶型タンパク質として、担体に結合させた形態として、他のタンパク質との融合タンパク質として、細胞膜上に発現させた形態として、膜画分として被検試料に接触させることができる。

本発明のタンパク質を用いて、例えば該タンパク質に結合するタンパク質をスクリーニングする方法としては、当業者に公知の多くの方法を用いることが可能である。このようなスクリーニングは、例えば、免疫沈降法により行うことができる。具体的には、以下のように行うことができる。本発明のタンパク質をコードする遺伝子を、pSV2neo, pcDNA I, pCD8などの外来遺伝子発現用のベクターに挿入することで動物細胞などで当該遺伝子を発現させる。発現に用いるプロモーターとしては SV40 early promoter (Rigby In Williamson (ed.), Genetic Engineering, Vol.3. Academic Press, London, p.83-141(1982)), EF-1  $\alpha$  promoter (Kimら Gene 91, p.217-223 (1990)), CAG promoter (Niwa et al. Gene 108, p.193-200 (1991)), RSV LTR promoter (Cullen Methods in Enzymology 152, p.684-704 (1987)), SR  $\alpha$  promoter (Takebe et al. Mol. Cell. Biol. 8, p.466 (1988)), CMV immediate early promoter (Seed and Aruffo Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, p.3365-3369 (1987)), SV40 late promoter (Gheysen and Fiers J. Mol. Appl. Genet. 1, p.385-394 (1982)), Adenovirus late promoter (Kaufman et al. Mol. Cell. Biol. 9, p. 946 (1989)), HSV TK promoter 等の一般的に使用できるプロモーターであれば何を用いてもよい。

動物細胞に遺伝子を導入することで外来遺伝子を発現させるためには、エレクトロポレーション法 (Chu, G. et al. *Nucl. Acid Res.* 15, 1311-1326 (1987))、リン酸カルシウム法 (Chen, C and Okayama, H. *Mol. Cell. Biol.* 7, 2745-2752 (1987))、DEAE デキストラン法 (Lopata, M. A. et al. *Nucl. Acids Res.* 12, 5707-5717 (1984); Sussman, D. J. and Milman, G. *Mol. Cell. Biol.* 4, 1642-1643 (1985))、リポフェクチン法 (Derijard, B. *Cell* 7, 1025-1037 (1994); Lamb, B. T. et al. *Nature Genetics* 5, 22-30 (1993); Rabindran, S. K. et al. *Science* 259, 230-234 (1993))等の方法があるが、いずれの方法によってもよい。

特異性の明らかとなっているモノクローナル抗体の認識部位（エピトープ）を本発明のタンパク質の N 末または C 末に導入することにより、モノクローナル抗体の認識部位を有する融合タンパク質として本発明のタンパク質を発現させることができる。用いるエピトープ-抗体系としては市販されているものを利用することができる（実験医学 13, 85-90 (1995)）。マルチクローニングサイトを介して、β-ガラクトシダーゼ、マルトース結合タンパク質、グルタチオン S-トランスフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質 (GFP) などとの融合タンパク質を発現することができるベクターが市販されている。

融合タンパク質にすることにより本発明のタンパク質の性質をできるだけ変化させないようにするために数個から十数個のアミノ酸からなる小さなエピトープ部分のみを導入して、融合タンパク質を調製する方法も報告されている。例えば、ポリヒスチジン (His-tag)、インフルエンザ凝集素 HA、ヒト c-myc、FLAG、Vesicular stomatitis ウィルス糖タンパク質 (VSV-GP)、T7 gene10 タンパク質 (T7-tag)、ヒト単純ヘルペスウィルス糖タンパク質 (HSV-tag)、E-tag (モノクローナルファージ上のエピトープ) などのエピトープとそれを認識するモノクローナル抗体を、本発明のタンパク質に結合するタンパク質のスクリーニングのためのエピトープ-抗体系として利用できる（実験医学 13, 85-90 (1995)）。

免疫沈降においては、これらの抗体を、適当な界面活性剤を利用して調製した細胞溶解液に添加することにより免疫複合体を形成させる。この免疫複合体は本発明のタンパク質、それと結合能を有するタンパク質、および抗体からなる。上記エピトープに対する抗体を用いる以外に、本発明のタンパク質に対する抗体を利用して免疫沈降を行うことも可能である。本発明のタンパク質に対する抗体は、例えば、本発明のタンパク質をコードする遺伝子を適当な大腸菌発現ベクターに導入して大腸菌内で発現させ、発現させたタンパク質を精製し、これをウサギやマウス、ラット、ヤギ、ニワトリなどに免疫することで調製することができる。また、合成した本発明のタンパク質の部分ペプチドを上記の動物に免疫することによって調製することもできる。

免疫複合体は、例えば、抗体がマウス IgG 抗体であれば、Protein A Sepharose や Protein G Sepharose を用いて沈降させることができる。また、本発明のタンパク質を、例えば、GST などのエピトープとの融合タンパク質として調製した場合には、グルタチオン-Sepharose 4B などのこれらエピトープに特異的に結合する物質を利用して、本発明のタンパク質の抗体を利用した場合と同様に、免疫複合体を形成させることができる。

免疫沈降の一般的な方法については、例えば、文献 (Harlow, E. and Lane, D.: *Antibodies*, pp.511-552, Cold Spring Harbor Laboratory publications, New York (1988) ) 記載の方法に従って、または準じて行えばよい。

免疫沈降されたタンパク質の解析には SDS-PAGE が一般的であり、適当な濃度のゲルを用いることでタンパク質の分子量により結合していたタンパク質を解析することができる。また、この際、一般的には本発明のタンパク質に結合したタンパク質は、クマシー染色や銀染色といったタンパク質の通常の染色法では検出することは困難であるので、放射性同位元素である  $^{35}\text{S}$ -メチオニンや  $^{35}\text{S}$  -シスチンを含んだ培養液で細胞を培養し、該細胞内のタンパク質を標識して、これを検出することで検出感度を向上させることができる。タンパク質の分子量が判明

すれば直接 SDS-ポリアクリルアミドゲルから目的のタンパク質を精製し、その配列を決定することもできる。

また、本発明のタンパク質を用いて、該タンパク質に結合するタンパク質を単離する方法としては、例えば、ウエストウエスタンプロッティング法 (Skolnik, E. Y. et al., *Cell* (1991) 65, 83-90) を用いて行うことができる。すなわち、本発明のタンパク質と結合するタンパク質を発現していることが予想される細胞、組織、臓器(例えば、肝臓や腎臓)よりファージベクター ( $\lambda$ gt11, ZAPなど) を用いた cDNA ライブラリーを作製し、これを LB-アガロース上で発現させフィルターに発現させたタンパク質を固定し、精製して標識した本発明のタンパク質と上記フィルターとを反応させ、本発明のタンパク質と結合したタンパク質を発現するブラークを標識により検出すればよい。本発明のタンパク質を標識する方法としては、ビオチンとアビシンの結合性を利用する方法、本発明のタンパク質又は本発明のタンパク質に融合したペプチド又はポリペプチド(例えば GST など)に特異的に結合する抗体を利用する方法、ラジオアイソトープを利用する方法又は蛍光を利用する方法等が挙げられる。

また、本発明のスクリーニング方法の他の態様としては、細胞を用いた 2-ハイブリッドシステム (Fields, S., and Sternglanz, R., *Trends. Genet.* (1994) 10, 286-292, Dalton S, and Treisman R (1992) Characterization of SAP-1, a protein recruited by serum response factor to the c-fos serum response element. *Cell* 68, 597-612, 「MATCHMAKER Two-Hybrid System」, 「Mammalian MATCHMAKER Two-Hybrid Assay Kit」, 「MATCHMAKER One-Hybrid System」(いずれもクロンテック社製)、「HybriZAP Two-Hybrid Vector System」(ストラタジーン社製)) を用いて行う方法が挙げられる。2-ハイブリッドシステムにおいては、本発明のタンパク質またはその部分ペプチドを SRF DNA 結合領域または GAL4 DNA 結合領域と融合させて酵母細胞の中で発現させ、本発明のタンパク質と結合するタンパク質を発現していることが予想される細胞より、VP16 または GAL4 転写活

性化領域と融合する形で発現するような cDNA ライブラリーを作製し、これを上記酵母細胞に導入し、検出された陽性クローンからライブラリー由来 cDNA を単離する（酵母細胞内で本発明のタンパク質と結合するタンパク質が発現すると、両者の結合によりレポーター遺伝子が活性化され、陽性のクローンが確認できる）。

単離した cDNA を大腸菌に導入して発現させることにより、該 cDNA がコードするタンパク質を得ることができる。これにより本発明のタンパク質に結合するタンパク質またはその遺伝子を調製することが可能である。2-ハイブリッドシステムにおいて用いられるレポーター遺伝子としては、例えば、HIS3 遺伝子の他、Ade2 遺伝子、LacZ 遺伝子、CAT 遺伝子、ルシフェラーゼ遺伝子、PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor type1) 遺伝子等が挙げられるが、これらに制限はない。2-ハイブリッド法によるスクリーニングは、酵母の他、哺乳動物細胞などを使って行うこともできる。

本発明のタンパク質と結合する化合物のスクリーニングは、アフィニティクロマトグラフィーを用いて行うこともできる。例えば、本発明のタンパク質をアフィニティーカラムの担体に固定し、ここに本発明のタンパク質と結合するタンパク質を発現していることが予想される被検試料を適用する。この場合の被検試料としては、例えば細胞抽出物、細胞溶解物等が挙げられる。被検試料を適用した後、カラムを洗浄し、本発明のタンパク質に結合したタンパク質を調製することができる。

得られたタンパク質は、そのアミノ酸配列を分析し、それを基にオリゴ DNA を合成し、該 DNA をプローブとして cDNA ライブラリーをスクリーニングすることにより、該タンパク質をコードする DNA を得ることができる。

本発明において、結合した化合物を検出又は測定する手段として表面プラズモン共鳴現象を利用したバイオセンサーを使用することもできる。表面プラズモン共鳴現象を利用したバイオセンサーは、本発明のタンパク質と被検化合物との間の相互作用を微量のタンパク質を用いてかつ標識することなく、表面プラズモン

共鳴シグナルとしてリアルタイムに観察することが可能である（例えば BIACore、Pharmacia 製）。したがって、BIACore 等のバイオセンサーを用いることにより本発明のタンパク質と被検化合物との結合を評価することが可能である。

また、タンパク質に限らず、本発明のタンパク質に結合する化合物（アゴニストおよびアンタゴニストを含む）を単離する方法としては、例えば、固定した本発明のタンパク質に、合成化合物、天然物パンク、もしくはランダムファージペプチドディスプレイライブラリーを作用させ、本発明のタンパク質に結合する分子をスクリーニングする方法や、コンビナトリアルケミストリー技術によるハイスループットを用いたスクリーニング方法(Wrighton NC; Farrell FX; Chang R; Kashyap AK; Barbone FP; Mulcahy LS; Johnson DL; Barrett RW; Jolliffe LK; Dower WJ., Small peptides as potent mimetics of the protein hormone erythropoietin, *Science (UNITED STATES)* Jul 26 1996, 273 p458-64, Verdine G L., The combinatorial chemistry of nature. *Nature (ENGLAND)* Nov 7 1996, 384 p11-13, Hogan JC Jr., Directed combinatorial chemistry. *Nature (ENGLAND)* Nov 7 1996, 384 p17-9) が当業者に公知である。

本発明のスクリーニングにより単離しうる化合物は、本発明のタンパク質の活性を調節するための薬剤の候補となり、本発明のタンパク質の発現異常や機能異常などに起因する疾患や本発明のタンパク質の活性を制御することにより治療可能な疾患の治療への応用が考えられる。本発明のスクリーニング方法を用いて単離しうる化合物の構造の一部を、付加、欠失および/または置換により変換される物質も、本発明のタンパク質に結合する化合物に含まれる。

本発明のタンパク質、または本発明のスクリーニングにより単離しうる化合物をヒトや動物、例えばマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ニワトリ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ブタ、ウシ、サル、マントヒヒ、チンパンジーの医薬として使用する場合には、タンパク質や単離された化合物自体を直接患者に投与する以外に、公知の製剤学的方法により製剤化して投与を行うことも可能である。例えば、必

要に応じて糖衣を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤として経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、又は懸濁液剤の注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤などと適宜組み合わせて、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することが考えられる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な容量が得られるようにするものである。

錠剤、カプセル剤に混和することができる添加剤としては、例えばゼラチン、コーンスターク、トラガントガム、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターク、ゼラチン、アルギン酸のような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖又はサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油又はチェリーのような香味剤が用いられる。調剤単位形態がカプセルである場合には、上記の材料にさらに油脂のような液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。

注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えばD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート80<sup>(TM)</sup>、HCO-50と併用してもよい。

油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアシブルに充填させる。

患者への投与は、例えば、動脈内注射、静脈内注射、皮下注射などのほか、鼻腔内的、経気管支的、筋内的、経皮的、または経口的に当業者に公知の方法により行いうる。投与量は、患者の体重や年齢、投与方法などにより変動するが、当業者であれば適当な投与量を適宜選択することが可能である。また、該化合物がDNAによりコードされうるものであれば、該DNAを遺伝子治療用ベクターに組込み、遺伝子治療を行うことも考えられる。投与量、投与方法は、患者の体重や年齢、症状などにより変動するが、当業者であれば適宜選択することが可能である。

本発明のタンパク質の投与量は、その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法によっても異なるが、例えば注射剤の形では通常成人(体重60kgとして)においては、1日あたり約100 $\mu$ gから20mgであると考えられる。

本発明のタンパク質と結合する化合物や本発明のタンパク質の活性を調節する化合物の投与量は、症状により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人(体重60kgとして)においては、1日あたり約0.1から100mg、好ましくは約1.0から50mg、より好ましくは約1.0から20mgであると考えられる。

非経口的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法によっても異なるが、例えば注射剤の形では通常成人(体重60kgとして)においては、通常、1日当たり約0.01から30mg、好ましくは約0.1から20mg、より好ましくは約0.1から10mg程度を静脈注射により投与するのが好都合であると考えられる。他の動物の場合も、体重60kg当たりに換算した量、あるいは体表面積あたりに換算した量を投与することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

##### [実施例1] オリゴキャップ法によるcDNAライブラリーの作製

ヒト胎児精巣由来のテラトカルシフーマ細胞でレチノイン酸処理により神経細

胞に分化可能な NT-2 神経前駆細胞 (Stratagene 社より購入) を、添付のマニュアルにしたがって NT-2 細胞を培養後、レチノイン酸を添加して誘導後、2 週間培養したものを用いた。

次に培養細胞をそれぞれ集めて、文献 (J. Sambrook, E. F. Fritsch & T. Maniatis, Molecular Cloning Second edition, Cold Spring harbor Laboratory Press 1989) 記載の方法により mRNA を抽出した。さらに、オリゴ dT セルロースで poly(A)<sup>+</sup> RNA を精製した。

同様に、ヒト卵巣癌組織 (OVARC1) より、文献 (J. Sambrook, E. F. Fritsch & T. Maniatis, Molecular Cloning Second edition, Cold Spring harbor Laboratory Press, 1989) 記載の方法により mRNA を抽出した。さらに、オリゴ dT セルロースで poly(A)<sup>+</sup> RNA を精製した。

それぞれの poly(A)<sup>+</sup> RNA よりオリゴキャップ法 [M. Maruyama and S. Sugano, Gene, 138: 171-174 (1994)]により cDNA ライブライリーを作成した。Oligo-cap 1 inker (agcaucgagu cggccuuguu ggccuacugg/配列番号: 5)、および Oligo dT primer (gcggctgaag acggcctatg tggcctttt tttttttt tt/配列番号: 6) を用いて文献 [鈴木・菅野, 蛋白質 核酸 酶素, 41: 197-201 (1996)、Y. Suzuki et al., Gene, 200: 149-156 (1997)]に書いてあるように BAP (Bacterial Alkaline Phosphatase) 処理、TAP (Tobacco Acid Phosphatase) 処理、RNA ライゲーション、第一鎖 cDNA の合成と RNA の除去を行った。次いで、5' (agcatcgagt cggc cttgtt g/配列番号: 7) と 3' (gcggctgaag acggcctatg t/配列番号: 8) の PCR プライマーを用い PCR (polymerase chain reaction) により 2 本鎖 cDNA に変換し、SfiI で切断した。次いで、DraIII で切断したベクター pUC19FL3、または pME 18SFL3 (GenBank AB009864, Expression vector) (NT2RP3, OVARC1) に cDNA の方向性を決めてクローニングし、cDNA ライブライリーを作成した。これらより得たクローンのプラスミド DNA について、cDNA の 5' 端または 3' 端の塩基配列を DNA シーケンシング試薬 (Dye Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction Kit,

dRhodamine Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction Kit、または BigDye Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction Kit, PE Biosystems 社製) を用い、マニュアルに従ってシーケンシング反応後、DNA シーケンサー (ABI PRISM 377, PE Biosystems 社製) で DNA 塩基配列を解析した。得られたデータをデータベース化した。

NT2RP3 のオリゴキャップ高全長率 cDNA ライブライリーは、真核細胞での発現が可能な発現ベクター pME18SFL3 を用いて作製した。pME18SFL3 にはクローニング部位の上流に SR $\alpha$  プロモーターと SV40 small t イントロンが組み込まれており、またその下流には SV40 ポリ A 付加シグナル配列が挿入されている。pME18SFL3 のクローン化部位は非対称性の DraIII サイトとなっており、cDNA 断片の末端にはこれと相補的な SfiI 部位を付加しているので、クローン化した cDNA 断片は SR $\alpha$  プロモーターの下流に一方向性に挿入される。したがって、全長 cDNA を含むクローンでは、得られたプラスミドをそのまま COS 細胞に導入することにより、一過的に遺伝子を発現させることが可能である。すなわち、非常に容易に、遺伝子産物である蛋白質として、あるいはそれらの生物学的活性として実験的に解析することが可能である。

---

〔実施例 2〕 オリゴキャップ法で作製した cDNA ライブライリーからのクローンの 5'-末端の全長性の評価

オリゴキャップ法で作製したヒト cDNA ライブライリーの各クローンの 5'-末端の全長率を次の方法で求めた。公共データベース中のヒト既知 mRNA と 5'-末端配列が一致する全クローンについて、公共データベース中の既知 mRNA 配列より長く 5'-末端が伸びている場合、または 5'-末端は短いが翻訳開始コドンは有している場合を「全長」と判断し、翻訳開始コドンを含んでいない場合を「非全長」と判断した。各ライブライリーでの cDNA クローンの 5'-末端の全長率 [全長クローン数 / (全長クローン数 + 非全長クローン数)] をヒト既知 mRNA と比較することによ

りだした。この結果、5'-末端の全長率は、63.5%であった。この結果より、オリゴキャップ法で取得したヒト cDNA クローンの 5'-端配列の全長率が非常に高いことが分かった。

#### [実施例 3] ATGpr と ESTiMateFL での cDNA の 5'-末端の全長率の評価

ATGpr は、ATG コドンの周辺の配列の特徴から翻訳開始コドンであるかどうかを予測するためにヘリックス研究所の A. A. Salamov, T. Nishikawa, M. B. Swindells により開発されたプログラムである(A. A. Salamov, T. Nishikawa, M. B. Swindells, Bioinformatics, 14: 384-390 (1998); <http://www.hri.co.jp/atgpr/>)。結果は、その ATG が真の開始コドンである期待値（以下 ATGpr1 と記載することもある）で表した（0.05-0.94）。尚、このプログラムの cDNA の 5'-末端であるかどうかを考慮しない場合の解析結果の感度と特異性はともに 66%と評価している。一方、このプログラムを全長率 65%のオリゴキャップ法で作製したライブラリーからの cDNA クローンの 5'-末端配列に適用して ATGpr1 値を 0.6 以上でクローンを選択した場合、全長クローン（ORF の N-末端までもつクローン）評価の感度と特異性はともに 82~83%まで上昇した。NT2RP3001938 および OVARC100 0945 の 5' 末端配列の最大 ATGpr1 値は、それぞれ 0.32, 0.74 であった。

次に、ESTiMateFL によるクローンの評価を行った。ESTiMateFL は、公共データベース中の EST の 5'-末端配列や 3'-末端配列との比較による全長 cDNA の可能性の高いクローンを選択するヘリックス研究所の西川・太田らにより開発された方法である。

この方法は、ある cDNA クローンの 5'-末端や 3'-末端配列よりも、長く伸びた EST が存在する場合には、そのクローンは「全長ではない可能性が高い」と判断する方法で、大量処理可能なようにシステム化されている。公共データベース中の EST 配列より長く 5'-末端が伸びている場合、あるいは 5'-末端が短いクローンでも、その差が 50 塩基以内の場合を便宜的に全長とし、それ以上短い場合を非全

長とした。既知の mRNA とヒットしたクローンの 5'-末端配列の場合、EST で全長と評価した配列のうちの約 80%が既知の mRNA に対する 5'-末端配列の評価でも全長となっており、EST で 5'-末端配列が非全長と評価した配列のうち約 80%が既知の mRNA に対する評価でも 5'-末端配列が非全長となっていた。EST との比較による完全長らしさの評価では、比較対照とする EST の数が多ければ予測精度は高まるが、対象 EST が少ない場合には予測結果の信頼性が低くなる欠点はある。この方法は、5'-末端配列での全長率が約 60%のオリゴキヤップ法による cDNA クローンから全長ではない可能性の高いクローンを排除するのに使えば有効である。また、ESTiMateFL は、公共データベースへの EST 登録が適当数あるヒト未知 mRNA の cDNA の 3'-末端配列の全長性を評価するには、特に有効な方法である。

上記の全長性の評価の結果、「C-OVARC1000945」は、完全長である確率が高いうえに、少なくとも 5' 末端配列あるいは 3' 末端配列のいずれか、あるいは両方でヒト EST 配列と同一でない新規なクローンであった。

また、「C-NT2RP3001938」は、全長であり、5' 末端配列において同一であるヒト EST 配列数が 20 以下（少なくとも 5' 末端配列あるいは 3' 末端配列のいずれか、あるいは両方でヒト EST 配列と同一でないクローン、5' 末端配列、3' 末端配列の両方で同一であるヒト EST 配列数が 1 以上 5 以下のクローンを除く）と依然として新規なクローンである。

#### [実施例 4] キナーゼ・フォスファターゼ様の配列を有するクローンの選択

ヘリックスクローンの中からキナーゼ・フォスファターゼ様の配列を有するクローンの選択を行った。以下に示す 31 個の既知のキナーゼ・フォスファターゼのアミノ酸配列（リン脂質リン酸化酵素も含む）をクエリーとし、NCBI TBLASTN2.0 により全ヘリックスクローンに対するホモロジー検索を試みた。期待値 (Expect) が 1.0e-05 以下を示すクローンのみを選択した。

ホモロジー検索に使用したクエリーアクセス ID、その配列番号、および GenBank アク

セス番号は次の通りである。

クエリー配列名	配列番号	GenBank アクセス番号
hLKB1	9	gi 3024670
hVRK1	1 0	gi 4507903
hCDC2	1 1	gi 4502709
hAuroraK1	1 2	gb AAC12708.1
hAuroraK2	1 3	gi 4759178
hIKKA	1 4	gb AAC51662.1
hMKK3	1 5	gb AAB40653.1
hERK1	1 6	pir A48082
hRAF1	1 7	gi 4506401
hAKT	1 8	gi 4885061
hPIKP85	1 9	sp P27986
hATM	2 0	gi 4502267
hc-src	2 1	gi 4758078
hJAK1	2 2	ref NP_002218.1
hFLT1	2 3	gb AAC16449.1
hPP2A	2 4	gi 4506017
hMKP2	2 5	gb AAC50452.1
hVHR	2 6	gi 4758208
hPTP-SL	2 7	gi 4506325
hSTEP	2 8	sp P54829
hPTEN	2 9	gi 4506249
Cdc14B1	3 0	gb AAD15415.1
DUSP12	3 1	gi 6005956

AK000449	3 2	gi 8923413
DUS7	3 3	sp Q16829
calcineurin A alpha	3 4	gi 6715568
PNP1	3 5	emb CAA56124.1
TPTE	3 6	gi 7019559
PPP1CC	3 7	gi 4506007
PP-1 gamma	3 8	gb AAA19823.1
PP2A	3 9	gi 4506017

相同性検索の結果を表1に示す。

(表1)

クエリー	ヘリックスクローン	検索スコア (score)	期待値 (expect)
hAuroraK1	C-NT2RP3001938	55	4e-08
hAuroraK2	C-NT2RP3001938	51	5e-07
hMKK3	C-NT2RP3001938	80	7e-16
hRAF1	C-NT2RP3001938	62	4e-10
PNP1	C-OVARC1000945	93	5e-19

その結果、重複しない「C-NT2RP3001938」および「C-OVARC1000945」の2クローンを、キナーゼ・フォスファターゼ様構造を持つクローン（KPクローン）として選択した。該クローンはヒト新規タンパク質をコードしており、該タンパク質は、プロテインキナーゼおよび／またはプロテインフォスファターゼとして機能していることが推察された。

[実施例5] 高密度DNAフィルターを用いた、ハイブリダイゼーションによる遺伝子発現解析

ナイロン膜スポット用のDNAは以下のように調製した。すなわち、大腸菌を96穴プレートの各ウェルに培養し(LB培地で37°C、16時間)、その培養液の一部を、96穴プレートの10μlずつ分注した滅菌水中に懸濁し、100°Cで10分間処理した後、PCR反応のサンプルとして使用した。PCRはTaKaRa PCR Amplification Kit(宝社製)を用い、プロトコールに従って1反応20μlの反応溶液を行った。プラスミドのインサートcDNAを増幅するために、プライマーはシーケンシング用のプライマーME761FW(5'tacggaaagtgttacttctgc3'／配列番号:40)とME1250RV(5'tgtgggagggtttttctca3'／配列番号:41)のペア、またはM13M4(5'gttttcccaagtacgac3'／配列番号:42)とM13RV(5'cagggaaacagctatgac3'／配列番号:43)のペアを使用した。PCR反応は、GeneAmp System9600(PEバイオシステムズ社製)で、95°C5分間処理後、95°C10秒、68°C1分間で10サイクルし、さらに98°C20秒間、60°C3分間で20サイクル行い、72°C10分間で行った。PCR反応後、2μlの反応液を1%アガロースゲル電気泳動して、臭化エチジウムでDNAを染色し、増幅したcDNAを確認した。増幅できなかったものは、そのcDNAインサートをもつプラスミドを、アルカリ抽出法(J Sambrook, EF Fritsh, T Maniatis, Molecular Cloning, A laboratory manual / 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)で調製した。

DNAアレイの作製は以下のように行った。384穴プレートの各ウェルにDNAを分注した。ナイロン膜(ベーリンガー社製)へのDNAのスポットティングは、Biomek2000ラボラトリーオートメーションシステム(ベックマンコールター社製)の384ピンツールを用いて行った。すなわち、DNAの入った384穴プレートをセットした。そのDNA溶液に、ピンツールの384個の独立した針を同時に浸漬し、DNAを針にまぶした。その針を静かにナイロン膜に押し当てることによって、針に付着したDNAをナイロン膜にスポットティングした。スポットしたDNAの変性および、ナイロン膜への固定は定法(J Sambrook, EF Fritsh, T Maniatis, Molecular Cloning, A laboratory manual / 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory

Press, 1989) に従って行った。

ハイブリダイゼーションのプローブとしては、ラジオアイソトープでラベリングした 1st strand cDNA を使用した。1st strand cDNA の合成は Thermoscript<sup>TM</sup> RT-PCR System (GIBCO 社製) を用いて行った。すなわち、ヒトの各組織由来 mRNA (Clontech 社製) の 1.5  $\mu$ g と、1  $\mu$ l 50  $\mu$ M Oligo (dT)20 を用いて、50  $\mu$ Ci [ $\alpha^{33}$ P]dATP を添加して付属のプロトコールに従って 1st strand cDNA を合成した。プローブの精製は、ProbeQuant<sup>TM</sup> G-50 micro column (アマシャムファルマシアバイオテック社製)を用いて付属のプロトコールに従って行った。次に、2 units E. coli RNase H を添加して、室温で 10 分間インキュベートし、さらに 100  $\mu$ g ヒト COT-1 DNA (GIBCO 社製) を添加して、97°Cで 10 分間インキュベート後、氷上に静置してハイブリダイゼーション用のプローブとした。

ラジオアイソトープラベルしたプローブの、DNA アレイへのハイブリダイゼーションは、定法 (J Sambrook, EF Fritsh, T Maniatis, Molecular Cloning, A laboratory manual / 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) に従って行った。洗浄は、ナイロン膜を洗浄液 1 (2X SSC, 1% SDS) 中で、室温 (約 26°C) で 20 分間のインキュベートを 3 回洗浄した後、洗浄液 2 (0.1X SSC, 1% SDS) 中で、65°Cで 20 分間の洗浄を 3 回行った。オートラジオグラムは、BAS2000 (富士写真フィルム社製) のイメージプレートを用いて取得した。すなわち、ハイブリダイゼーションしたナイロン膜をサランラップに包み、イメージプレートの感光面に密着させて、ラジオアイソトープ感光用のカセットに入れて、暗所で 4 時間静置した。イメージプレートに記録したラジオアイソトープ活性は、BAS2000 を用いて解析し、オートラジオグラムの画像ファイルとして電子的に変換して記録した。各 DNA スポットのシグナル強度の解析は、Visage High Density Grid Analysis Systems (ジェノミックソリューションズ社製) を用いて行い、シグナル強度を数値データ化した。データは Duplicate で取得し、その再現性は 2 つの DNA フィルターを 1 つのプローブでハイブリダイゼーションして、両フィル

ターで対応するスポットのシグナル強度を比較した。全スポットの 95%が、相当するスポットに対して 2 倍以内のシグナル値であり、相関係数は  $r=0.97$  である。データの再現性は十分といえる。

遺伝子発現解析の検出感度は、ナイロン膜にスポットした DNA に相補的なプローブを作製し、ハイブリダイゼーションにおける、プローブ濃度依存的なスポットのシグナル強度の増加を検討して見積もった。DNA としては、PLACE1008092 (GenBank Accession No.AF107253 と同一) を使用した。前述の方法で PLACE1008092 の DNA アレイを作製した。プローブとしては、PLACE1008092 の mRNA を *in vitro* 合成し、この RNA を鋳型として、前述のプローブ作製法と同様にして、ラジオアイソトープでラベリングした 1st strand cDNA を合成して使用した。PLACE1008092 の mRNA を *in vitro* 合成するために、pBluescript SK(-)の T7 プロモーター側に PLACE1008092 の 5' 末端が結合されるように組み替えたプラスミドを造成した。すなわち、pME18SFL3 の制限酵素 *Dra*III 認識部位に組み込まれた PLACE1008092 を、制限酵素 *Xho*I で切断して PLACE1008092 を切り出した。次に *Xho*I で切断してある pBluescript SK(-)と、切り出した PLACE1008092 を DNA ligation kit ver.2 (宝社製) を用いてライゲーションした。pBluescript SK(-)に組み替えた PLACE1008092 の mRNA の *in vitro* 合成は、Ampliscribe<sup>TM</sup> T7 high yield transcription kit (Epicentre technologies 社製) を用いて行った。ハイブリダイゼーションおよび各 DNA スポットのシグナル値の解析は、前述の方法と同様に行つた。プローブ濃度が  $1 \times 10^7 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下では、プローブ濃度に比例したシグナル増加が無いことから、この濃度域でのシグナルの比較は困難と考えられ、シグナル強度が 40 以下のスポットは一様に低レベルのシグナルとした。 $1 \times 10^7 \sim 0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  の範囲でプローブ濃度依存的なシグナル値の増加があり、検出感度としてはサンプルあたり発現量比が 1:100,000 の mRNA の検出感度である。

ヒト正常組織（心臓、肺、下垂体、胸腺、脳、腎臓、肝臓、脾臓）における、各 cDNA の発現を表-2 に示す。発現量は 0~10,000 の数値で示した。「C-NT2RP300

1938」および「C-OVARC1000945」は、それぞれ少なくとも1つの組織で発現が認められた。

(表2)

クローン名	心臓	肺	下垂体	胸腺	脳	腎臓	肝臓	脾臓
GAPDH	38.210	32.670	23.820	13.580	11.230	21.120	24.910	22.440
βアクチン	279.280	368.870	111.100	117.500	92.880	114.650	82.990	256.790
NT2RP3001938	40.274	25.723	28.062	7.496	13.890	31.768	21.367	10.885
OVARC1000945	72.670	66.756	35.734	31.061	28.439	44.288	57.299	34.609

#### [実施例6] 疾患関連遺伝子の解析

非酵素的蛋白糖化反応は各種糖尿病慢性合併症の原因とされている。したがって糖化蛋白質特異的に発現の上昇または減少する遺伝子は、糖化蛋白質による糖尿病合併症に関する遺伝子である。血液中に存在する糖化蛋白によって影響を受けるのは、血管壁の細胞である。非酵素的タンパク質糖化反応物には、軽度の糖化タンパク質であるアマドリ化合物 (glycated protein) と、重度の糖化タンパク質である終末糖化物質 (advanced glycosylation endproduct) がある。そこで内皮細胞において、本発明のKP遺伝子の発現がこれらタンパク質特異的に、変化するか否かを検討した。

内皮細胞を糖化蛋白質存在下または非存在下で培養してmRNAを抽出し、ラジオアイソトープでラベルした1st strand cDNAプローブを用いて、前記のDNAアレイとハイブリダイゼーションして、各スポットのシグナルをBAS2000で検出してArrayGauge (富士写真フィルム社製) で解析した。

終末糖化物質ウシ血清アルブミンの調製は、ウシ血清アルブミン (sigma社製) を50mM Glucoseのリン酸バッファー中に37°C、8週間インキュベートして褐色化したBSAを、リン酸バッファーに対して透析して行った。

正常ヒト肺動脈内皮細胞 (Cell Applications社製) は、組織培養用のディッシュ (Falcon社製) を用いて、endothelial cell growth medium (Cell Applica

tions 社製) 中で、インキュベーター (37°C、5% CO<sub>2</sub>、加湿) に入れ、培養した。細胞がディッシュにコンフルエントになったところで、ウシ血清アルブミン (sigma 社製)、糖化ウシ血清アルブミン (sigma 社製)、または終末糖化物質血清アルブミンを 250 μg/ml 添加して 33 時間インキュベートした。細胞からの mRNA の抽出は、FastTrack<sup>TM</sup>2.0 kit (Invitrogen 社製) を用いて行った。ハイブリダイゼーション用のプローブのラベリングは、この mRNA を用いて、前記の方法で同様にして行った。

ウシ血清アルブミン、糖化ウシ血清アルブミンまたは終末糖化物質ウシ血清アルブミンを含有する培地で培養したヒト肺動脈内皮細胞の、各 cDNA の発現を表 3 に示す。「C-NT2RP3001938」は、内皮細胞で発現が認められた。

(表 3)

クローン名	糖化ウシアルブミン		糖化ウシアルブミン		終末糖化物質 ウシ 血清アルブミン アルブミン比
	終末糖化物質ウシ 血清アルブミン	添加/ウシ血清 アルブミン比	ウシ血清アルブミン /ウシ血清アルブミン比		
GAPDH(Cr1)	100.81	134.21	115.16	1.33	1.14
β actin(Cr2)	1101.9	1092.57	997.36	0.99	0.91
NT2RP3001938	44.42	42.62	38.19	0.96	0.9

#### [実施例 7] 紫外線傷害関連遺伝子の解析

紫外線は健康に少なからず影響を及ぼすことが知られている。近年はオゾン層破壊に伴って紫外線傷害にさらされる機会が多くなっており、皮膚癌などの危険因子として認識されてきている (United States Environmental Protection Agency: Ozone Depletion Home Page, <http://www.epa.gov/ozone/>)。紫外線が皮膚表皮細胞に作用して発現変化する遺伝子は、皮膚の紫外線傷害に関すると考えられる。紫外線照射した初代培養皮膚由来線維芽細胞を培養して、本発明の KP 遺伝子の発現が変化するか否かを検討した。

初代培養皮膚由来線維芽細胞 (Cell Applications 社製) は、培養皿にコンフ

ルエンドに培養して、254 nm の紫外線を 10,000  $\mu\text{J}/\text{cm}^2$  照射した。細胞からの mRNA の抽出は、未照射の細胞、照射後 4 時間または 24 時間培養した細胞を対象に、FastTrack™ 2.0 mRNA isolation kit (Invitrogen 社製) を用いて行った。ハイブリダイゼーション用のプローブのラベリングは、この mRNA 1.5  $\mu\text{g}$  を用いて、前記の方法で同様にして行った。データは  $n = 3$  で取得し、紫外線刺激ありの細胞のシグナル値と、なしの細胞のシグナル値を比較した。比較には二標本 t 検定の統計処理を行って、シグナル値の分布に有意に差があるクローニを、 $p < 0.05$  で選択した。本解析は、シグナル値の低いクローニであっても差を統計的に検出できる。したがって 40 以下のシグナル値のクローニに対しても評価を行った。

紫外線未照射の皮膚由来線維芽細胞、および紫外線照射した皮膚由来線維芽細胞の、各 cDNA の発現を表 4 に示す。

それぞれ細胞の各遺伝子についてシグナル値の平均 ( $M_1, M_2$ ) と標本分散 ( $s_1^2, s_2^2$ ) を求め、比較する 2 つの細胞の標本分散から合成標本分散  $s^2$  を求めた。 $t = (M_1 - M_2)/s/(1/3+1/3)^{1/2}$  を求めた。自由度 4 として t 分布表の有意水準の確率 P である 0.05 と 0.01 の t 値と比較して、値が大きい場合にそれぞれ  $P < 0.05$ 、または  $P < 0.01$  で両細胞の遺伝子の発現に差があると判定した。未分化の細胞に比べてシグナルの平均値が、増加 (+) または減少 (-) 記した。

その結果、「C-OVARC1000945」は、紫外線照射によって、4 時間後または 24 時間後に発現の減少することが分かり、紫外線障害に関するクローニであることが示唆された。

(表 4)

Clone	UV 0h			UV 4h			UV 24h			t test	4h/24h	
	Exp.1	Exp.2	Exp.3	Exp.1	Exp.2	Exp.3	Exp.1	Exp.2	Exp.3	0/4	0/24	+/-
GAPDH(Cr1)	0	1.29	0.1	0.9	0.06	1.18	1.49	0.47	0			
$\beta$ actin(Cr2)	256.82	283.53	414.29	388.38	117.29	329.8	189.18	190.26	157.87	*	-	
OVARC1000945	15	14.98	13.39	5.71	5.62	7.78	3.1	4.11	2.76	**	-	-

産業上の利用の可能性

本発明により、新規なヒトプロテインキナーゼ・プロテインフォスファターゼタンパク質、および該タンパク質をコードする遺伝子が提供された。キナーゼ・フォスファターゼによるタンパク質のリン酸化状態の調節は、細胞の正常な分化・増殖、および細胞レベルでの生理機能にとって中心的な役割を担っている。本発明の新規キナーゼ・フォスファターゼも細胞内生理機能に深く関わっているものと考えられることから、本発明のタンパク質は、医薬品開発の上で薬剤の標的分子として有用である。また、本発明のタンパク質に作用する薬剤は、従来のレセプターアゴニスト・アンタゴニストに代表される薬剤よりも、より緻密に細胞内生理機能を調節し得る有効な医薬品となることが期待される。

## 請求の範囲

1. 下記 (a) から (d) のいずれかに記載の DNA。
  - (a) 配列番号 : 2 または 4 に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質をコードする DNA。
  - (b) 配列番号 : 1 または 3 に記載の塩基配列のコード領域を含む DNA。
  - (c) 配列番号 : 2 または 4 に記載のアミノ酸配列において 1 若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および／または付加したアミノ酸配列を有し、配列番号 : 2 または 4 に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードする DNA。
  - (d) 配列番号 : 1 または 3 に記載の塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、配列番号 : 2 または 4 に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードする DNA。
2. 配列番号 : 2 または 4 に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質の部分ペプチドをコードする DNA。
3. 請求項 1 または 2 に記載の DNA によりコードされるタンパク質またはペプチド。
4. 請求項 1 または 2 に記載の DNA が挿入されたベクター。
5. 請求項 1 または 2 に記載の DNA または請求項 4 に記載のベクターを保持する宿主細胞。
6. 請求項 5 に記載の宿主細胞を培養し、該宿主細胞またはその培養上清から発現させたタンパク質を回収する工程を含む、請求項 3 に記載のタンパク質またはペプチドの製造方法。
7. 請求項 3 に記載のタンパク質に結合する抗体。
8. 配列番号 : 1 または 3 に記載の塩基配列からなる DNA またはその相補鎖に相補的な少なくとも 15 ヌクレオチドを含むポリヌクレオチド。

9. 請求項 3 に記載のタンパク質に結合する化合物のスクリーニング方法であ  
って、

- (a) 該タンパク質またはその部分ペプチドに被検試料を接触させる工程、
- (b) 該タンパク質またはその部分ペプチドと被検試料との結合活性を検出する  
工程、
- (c) 該タンパク質またはその部分ペプチドに結合する活性を有する化合物を選  
択する工程、を含む方法。

## SEQUENCE LISTING

<110> Helix Research Institute

<120> Novel genes encoding protein kinase or protein phosphatase.

<130> H1-107PCT3

<140>

<141>

<150> JP 1999-248036

<151> 1999-07-29

<150> JP 2000-118776

<151> 2000-01-11

<150> JP 2000-183767

<151> 2000-05-02

<150> H1-107DP4

<151> 2000-06-09

<150> US 60/159590

<151> 1999-10-18

2/172

&lt;150&gt; US 60/183322

&lt;151&gt; 2000-02-17

&lt;160&gt; 43

&lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.0

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 2174

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (366)..(1619)

&lt;400&gt; 1

ccccgccttc tcgctgcca gccccggga gggaggcggg gccgcgaccc cggcgccgggt 60

ggggcgaatg cgttcccagc gggtagcctg gggctggtgc agagttccaa gcccacggcc 120

ccggtcgcgg cctcgccgccc ctccccgcgc cccgcgcggg agcgggccta gagcgcgcgc 180

ctcgccccctc cgcgagcagg gctctggcgc cccgcctgt ccgcaccgct ggcagcctga 240

3/172

agagagtcgc tggccgtgg taggatatat ctgcatctt aaaggaagat 300

aaaacaaaag ccttctttgg aatagatgga ttttgcac tttctgtgtg aactaaagtg 360

attca atg tct ctt ttg gat tgc ttc tgc act tca aga aca caa gtt gaa 410

Met Ser Leu Leu Asp Cys Phe Cys Thr Ser Arg Thr Gln Val Glu

1

5

10

15

tca ctc aga cct gaa aaa cag tct gaa acc agt atc cat caa tac ttg 458

Ser Leu Arg Pro Glu Lys Gln Ser Glu Thr Ser Ile His Gln Tyr Leu

20

25

30

gtt gat gag cca acc ctt tcc tgg tca cgt cca tcc act aga gcc agt 506

Val Asp Glu Pro Thr Leu Ser Trp Ser Arg Pro Ser Thr Arg Ala Ser

35

40

45

gaa gta cta tgt tcc acc aac gtt tct cac tat gag ctc caa gta gaa 554

Glu Val Leu Cys Ser Thr Asn Val Ser His Tyr Glu Leu Gln Val Glu

50

55

60

ata gga aga gga ttt gac aac ttg act tct gtc cat ctt gca cgg cat 602

Ile Gly Arg Gly Phe Asp Asn Leu Thr Ser Val His Leu Ala Arg His

65

70

75

act ccc aca gga aca ctg gta act ata aaa att aca aat ctg gaa aac 650

Thr Pro Thr Gly Thr Leu Val Thr Ile Lys Ile Thr Asn Leu Glu Asn

4/172

80

85

90

95

tgc aat gaa gaa cgc ctg aaa gct tta cag aaa gcc gtg att cta tcc 698

Cys Asn Glu Glu Arg Leu Lys Ala Leu Gln Lys Ala Val Ile Leu Ser

100

105

110

cac ttt ttc cgg cat ccc aat att aca act tat tgg aca gtt ttc act 746

His Phe Phe Arg His Pro Asn Ile Thr Thr Tyr Trp Thr Val Phe Thr

115

120

125

gtt ggc agc tgg ctt tgg gtt att tct cca ttt atg gcc tat ggt tca 794

Val Gly Ser Trp Leu Trp Val Ile Ser Pro Phe Met Ala Tyr Gly Ser

130

135

140

gca agt caa ctc ttg agg acc tat ttt cct gaa gga atg agt gaa act 842

Ala Ser Gln Leu Leu Arg Thr Tyr Phe Pro Glu Gly Met Ser Glu Thr

145

150

155

tta ata aga aac att ctc ttt gga gcc gtg aga ggg ttg aac tat ctg 890

Leu Ile Arg Asn Ile Leu Phe Gly Ala Val Arg Gly Leu Asn Tyr Leu

160

165

170

175

cac caa aat ggc tgt att cac agg agt att aaa gcc agc cat atc ctc 938

His Gln Asn Gly Cys Ile His Arg Ser Ile Lys Ala Ser His Ile Leu

180

185

190

5/172

att tct ggt gat ggc cta gtg acc ctc tct ggc ctg tcc cat ctg cat 986

Ile Ser Gly Asp Gly Leu Val Thr Leu Ser Gly Leu Ser His Leu His

195

200

205

agt ttg gtt aag cat gga cag agg cat agg gct gtg tat gat ttc cca 1034

Ser Leu Val Lys His Gly Gln Arg His Arg Ala Val Tyr Asp Phe Pro

210

215

220

cag ttc agc aca tca gtg cag ccg tgg ctg agt cca gaa cta ctg aga 1082

Gln Phe Ser Thr Ser Val Gln Pro Trp Leu Ser Pro Glu Leu Leu Arg

225

230

235

cag gat tta cat ggg tat aat gtg aag tca gat att tac agt gtt ggg 1130

Gln Asp Leu His Gly Tyr Asn Val Lys Ser Asp Ile Tyr Ser Val Gly

240

245

250

255

att aca gca tgt gaa tta gcc agt ggg cag gtg cct ttc cag gac atg 1178

Ile Thr Ala Cys Glu Leu Ala Ser Gly Gln Val Pro Phe Gln Asp Met

260

265

270

cat aga act cag atg ctg tta cag aaa ctg aaa ggt cct cct tat agc 1226

His Arg Thr Gln Met Leu Leu Gln Lys Leu Lys Gly Pro Pro Tyr Ser

275

280

285

cca ttg gat atc agt att ttc cct caa tca gaa tcc aga atg aaa aat 1274

Pro Leu Asp Ile Ser Ile Phe Pro Gln Ser Glu Ser Arg Met Lys Asn

6/172

290

295

300

tcc cag tca ggt gta gac tct ggg att gga gaa agt gtg ctt gtc tcc 1322

Ser Gln Ser Gly Val Asp Ser Gly Ile Gly Glu Ser Val Leu Val Ser

305

310

315

agt gga act cac aca gta aat agt gac cga tta cac aca cca tcc tca 1370

Ser Gly Thr His Thr Val Asn Ser Asp Arg Leu His Thr Pro Ser Ser

320

325

330

335

aaa act ttc tct cct gcc ttc ttt agc ttg gta cag ctc tgt ttg caa 1418

Lys Thr Phe Ser Pro Ala Phe Phe Ser Leu Val Gln Leu Cys Leu Gln

340

345

350

caa gat cct gag aaa agg cca tca gca agc agt tta ttg tcc cat gtt 1466

Gln Asp Pro Glu Lys Arg Pro Ser Ala Ser Ser Leu Leu Ser His Val

355

360

365

ttc ttc aaa cag atg aaa gaa gaa agc cag gat tca ata ctt tca ctg 1514

Phe Phe Lys Gln Met Lys Glu Glu Ser Gln Asp Ser Ile Leu Ser Leu

370

375

380

ttg cct cct gct tat aac aag cca tca ata tca ttg cct cca gtg tta 1562

Leu Pro Pro Ala Tyr Asn Lys Pro Ser Ile Ser Leu Pro Pro Val Leu

385

390

395

7/172

cct tgg act gag cca gaa tgt gat ttt cct gat gaa aaa gac tca tac 1610

Pro Trp Thr Glu Pro Glu Cys Asp Phe Pro Asp Glu Lys Asp Ser Tyr

400

405

410

415

tgg gaa ttc tagggctgcc aaatcatttt atgtcctata tacttgacac 1659

Trp Glu Phe

tttcccttg ctgcttttc ttctgtattt ctaggtacaa ataccagaat tatacttgaa 1719

aatacagttg gtgcactgga gaatctatta tttaaaacca ctctgttcaa agggcacca 1779

gttttagtc cctctgttgc acagagatgttgc aattactaat 1839

ctagcttagtg tcatttattc tggaattttt ttcttaagctg tgactaactc ttttatctc 1899

tcaatataat tttgagcca gttaaattttt ttctgttgc ttggaaatggg 1959

ccctcagagg acagtgcattc caagtacatc ttctcccaga ttctctggcc ttttaatga 2019

gctattgtta aaccaacagg ctagtttac ttacatcaga cccctttctg gtagagggaa 2079

aatgtttgtg cttcccttt ttcttctgtt aatactttagt gtaacaccta actgaggcctc 2139

actcacatca aatgattcac ttgaaatata tacag 2174

8/172

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 418

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 2

Met Ser Leu Leu Asp Cys Phe Cys Thr Ser Arg Thr Gln Val Glu Ser

1 5 10 15

Leu Arg Pro Glu Lys Gln Ser Glu Thr Ser Ile His Gln Tyr Leu Val

20 25 30

Asp Glu Pro Thr Leu Ser Trp Ser Arg Pro Ser Thr Arg Ala Ser Glu

35 40 45

Val Leu Cys Ser Thr Asn Val Ser His Tyr Glu Leu Gln Val Glu Ile

50 55 60

Gly Arg Gly Phe Asp Asn Leu Thr Ser Val His Leu Ala Arg His Thr

65 70 75 80

Pro Thr Gly Thr Leu Val Thr Ile Lys Ile Thr Asn Leu Glu Asn Cys

85 90 95

Asn Glu Glu Arg Leu Lys Ala Leu Gln Lys Ala Val Ile Leu Ser His

100 105 110

9/172

Phe Phe Arg His Pro Asn Ile Thr Thr Tyr Trp Thr Val Phe Thr Val

115 120 125

Gly Ser Trp Leu Trp Val Ile Ser Pro Phe Met Ala Tyr Gly Ser Ala

130 135 140

Ser Gln Leu Leu Arg Thr Tyr Phe Pro Glu Gly Met Ser Glu Thr Leu

145 150 155 160

Ile Arg Asn Ile Leu Phe Gly Ala Val Arg Gly Leu Asn Tyr Leu His

165 170 175

Gln Asn Gly Cys Ile His Arg Ser Ile Lys Ala Ser His Ile Leu Ile

180 185 190

Ser Gly Asp Gly Leu Val Thr Leu Ser Gly Leu Ser His Leu His Ser

195 200 205

Leu Val Lys His Gly Gln Arg His Arg Ala Val Tyr Asp Phe Pro Gln

210 215 220

Phe Ser Thr Ser Val Gln Pro Trp Leu Ser Pro Glu Leu Leu Arg Gln

225 230 235 240

Asp Leu His Gly Tyr Asn Val Lys Ser Asp Ile Tyr Ser Val Gly Ile

10/172

245

250

255

Thr Ala Cys Glu Leu Ala Ser Gly Gln Val Pro Phe Gln Asp Met His

260

265

270

Arg Thr Gln Met Leu Leu Gln Lys Leu Lys Gly Pro Pro Tyr Ser Pro

275

280

285

Leu Asp Ile Ser Ile Phe Pro Gln Ser Glu Ser Arg Met Lys Asn Ser

290

295

300

Gln Ser Gly Val Asp Ser Gly Ile Gly Glu Ser Val Leu Val Ser Ser

305

310

315

320

Gly Thr His Thr Val Asn Ser Asp Arg Leu His Thr Pro Ser Ser Lys

325

330

335

Thr Phe Ser Pro Ala Phe Phe Ser Leu Val Gln Leu Cys Leu Gln Gln

340

345

350

Asp Pro Glu Lys Arg Pro Ser Ala Ser Ser Leu Leu Ser His Val Phe

355

360

365

Phe Lys Gln Met Lys Glu Glu Ser Gln Asp Ser Ile Leu Ser Leu Leu

370

375

380

11/172

Pro Pro Ala Tyr Asn Lys Pro Ser Ile Ser Leu Pro Pro Val Leu Pro

385

390

395

400

Trp Thr Glu Pro Glu Cys Asp Phe Pro Asp Glu Lys Asp Ser Tyr Trp

405

410

415

Glu Phe

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 2718

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (33)..(2627)

&lt;400&gt; 3

ttgaggtcac accttcagtc cttcgagcaa at atg cct ctt cat gtt cga cgc 53

Met Pro Leu His Val Arg Arg

1

5

agt agt gac cca gct cta att ggc ctc tcc act tct gtc agt gat agt 101

Ser Ser Asp Pro Ala Leu Ile Gly Leu Ser Thr Ser Val Ser Asp Ser

12/172

10

15

20

aat ttt tcc tct gaa gag cct tca agg aaa aat ccc aca cgc tgg tca 149  
Asn Phe Ser Ser Glu Glu Pro Ser Arg Lys Asn Pro Thr Arg Trp Ser

25

30

35

aca aca gct ggc ttc ctc aag cag aac act gct ggg agt cct aaa gcc 197  
Thr Thr Ala Gly Phe Leu Lys Gln Asn Thr Ala Gly Ser Pro Lys Ala

40

45

50

55

tgc gac agg aag aaa gat gaa aac tac aga agc ctc ccg cgg gat act 245  
Cys Asp Arg Lys Lys Asp Glu Asn Tyr Arg Ser Leu Pro Arg Asp Thr

60

65

70

agt aac tgg tct aac caa ttt cag aga gac aat gct cgc tgg tct ctg 293  
Ser Asn Trp Ser Asn Gln Phe Gln Arg Asp Asn Ala Arg Ser Ser Leu

75

80

85

agt gcc agt cac cca atg gtg ggc aag tgg cag gag aaa caa gaa cag 341  
Ser Ala Ser His Pro Met Val Gly Lys Trp Gln Glu Lys Gln Glu Gln

90

95

100

gat gag gat ggg aca gaa gag gat aac agt cgt gtt gaa cct gtt gga 389  
Asp Glu Asp Gly Thr Glu Glu Asp Asn Ser Arg Val Glu Pro Val Gly

105

110

115

13/172

cat gct gac acg ggt ttg gag cat ata ccc aac ttt tct ctg gat gat 437

His Ala Asp Thr Gly Leu Glu His Ile Pro Asn Phe Ser Leu Asp Asp

120 125 130 135

atg gta aag ctc gta gaa gtc ccc aac gat gga ggg cct ctg gga atc 485

Met Val Lys Leu Val Glu Val Pro Asn Asp Gly Gly Pro Leu Gly Ile

140 145 150

cat gta gtg cct ttc agt gct cga ggc ggc aga acc ctg ggg tta tta 533

His Val Val Pro Phe Ser Ala Arg Gly Gly Arg Thr Leu Gly Leu Leu

155 160 165

gta aaa cga ttg gag aaa ggt ggt aaa gct gaa cat gaa aat ctt ttt 581

Val Lys Arg Leu Glu Lys Gly Gly Lys Ala Glu His Glu Asn Leu Phe

170 175 180

cgt gag aat gat tgc att gtc agg att aat gat ggc gac ctt cga aat 629

Arg Glu Asn Asp Cys Ile Val Arg Ile Asn Asp Gly Asp Leu Arg Asn

185 190 195

aga aga ttt gaa caa gca caa cat atg ttt cgc caa gcc atg cgt aca 677

Arg Arg Phe Glu Gln Ala Gln His Met Phe Arg Gln Ala Met Arg Thr

200 205 210 215

ccc atc att tgg ttc cat gtg gtt cct gca gca aat aaa gag cag tat 725

Pro Ile Ile Trp Phe His Val Val Pro Ala Ala Asn Lys Glu Gln Tyr

14/172

220

225

230

gaa caa cta tcc caa agt gag aag aac aat tac tat tca agc cgt ttt 773

Glu Gln Leu Ser Gln Ser Glu Lys Asn Asn Tyr Tyr Ser Ser Arg Phe

235

240

245

agc cct gac agc cag tat att gac aac agg agt gtg aac agt gca ggg 821

Ser Pro Asp Ser Gln Tyr Ile Asp Asn Arg Ser Val Asn Ser Ala Gly

250

255

260

ctt cac acg gtg cag aga gca ccc cga ctg aac cac ccg cct gag cag 869

Leu His Thr Val Gln Arg Ala Pro Arg Leu Asn His Pro Pro Glu Gln

265

270

275

ata gac tct cac tca aga cta cct cat agc gca cac ccc tcg gga aaa 917

Ile Asp Ser His Ser Arg Leu Pro His Ser Ala His Pro Ser Gly Lys

280

285

290

295

cca cca tcc gct cca gcc tcg gca cct cag aat gta ttt agt acg act 965

Pro Pro Ser Ala Pro Ala Ser Ala Pro Gln Asn Val Phe Ser Thr Thr

300

305

310

gta agc agt ggt tat aac acc aaa aaa ata ggc aag agg ctt aat atc 1013

Val Ser Ser Gly Tyr Asn Thr Lys Lys Ile Gly Lys Arg Leu Asn Ile

315

320

325

15/172

cag ctt aag aaa ggt aca gaa ggt ttg gga ttc agc atc act tcc aga 1061

Gln Leu Lys Lys Gly Thr Glu Gly Leu Gly Phe Ser Ile Thr Ser Arg

330

335

340

gat gta aca ata ggt ggc tca gct cca atc tat gtg aaa aac att ctc 1109

Asp Val Thr Ile Gly Gly Ser Ala Pro Ile Tyr Val Lys Asn Ile Leu

345

350

355

ccc cgg ggg gcg gcc att cag gat ggc cga ctt aag gca gga gac aga 1157

Pro Arg Gly Ala Ala Ile Gln Asp Gly Arg Leu Lys Ala Gly Asp Arg

360

365

370

375

ctt ata gag gta aat gga gta gat tta gtg ggc aaa tcc caa gag gaa 1205

Leu Ile Glu Val Asn Gly Val Asp Leu Val Gly Lys Ser Gln Glu Glu

380

385

390

gtt gtt tcg ctg ttg aga agc acc aag atg gaa gga act gtg agc ctt 1253

Val Val Ser Leu Leu Arg Ser Thr Lys Met Glu Gly Thr Val Ser Leu

395

400

405

ctg gtc ttt cgc cag gaa gac gcc ttc cac cca agg gaa ctg aat gca 1301

Leu Val Phe Arg Gln Glu Asp Ala Phe His Pro Arg Glu Leu Asn Ala

410

415

420

gag cca agc cag atg cag att cca aaa gaa acg aaa gca gaa gat gag 1349

Glu Pro Ser Gln Met Gln Ile Pro Lys Glu Thr Lys Ala Glu Asp Glu

16/172

425 430 435

gat att gtt ctt aca cct gat ggc acc agg gaa ttt ctg aca ttt gaa 1397  
Asp Ile Val Leu Thr Pro Asp Gly Thr Arg Glu Phe Leu Thr Phe Glu  
440 445 450 455

gtc cca ctt agt gat tca gga tct gca ggc ctt ggt gtc agt gtc aaa 1445  
Val Pro Leu Ser Asp Ser Gly Ser Ala Gly Leu Gly Val Ser Val Lys  
460 465 470

ggt aac cgg tca aaa gag aac cac gca gat ttg gga atc ttt gtc aag 1493  
Gly Asn Arg Ser Lys Glu Asn His Ala Asp Leu Gly Ile Phe Val Lys  
475 480 485

tcc att att aat gga gga gca gca tct aaa gat gga agg ctt cgg gtg 1541  
Ser Ile Ile Asn Gly Gly Ala Ala Ser Lys Asp Gly Arg Leu Arg Val  
490 495 500

aat gat caa ctg ata gca gta aat gga gaa tcc ctg ttg ggc aag aca 1589  
Asn Asp Gln Leu Ile Ala Val Asn Gly Glu Ser Leu Leu Gly Lys Thr  
505 510 515

aac caa gat gcc atg gaa acc cta aga agg tct atg tct act gaa ggc 1637  
Asn Gln Asp Ala Met Glu Thr Leu Arg Arg Ser Met Ser Thr Glu Gly  
520 525 530 535

17/172

aat aaa cga gga atg atc cag ctt att gtt gca agg aga ata agc aag 1685

Asn Lys Arg Gly Met Ile Gln Leu Ile Val Ala Arg Arg Ile Ser Lys

540

545

550

tgc aat gag ctg aag tca cct ggg agc ccc cct gga cct gag ctg ccc 1733

Cys Asn Glu Leu Lys Ser Pro Gly Ser Pro Pro Gly Pro Glu Leu Pro

555

560

565

att gaa aca gcg ttg gat gat aga gaa cga aga att tcc cat tcc ctc 1781

Ile Glu Thr Ala Leu Asp Asp Arg Glu Arg Arg Ile Ser His Ser Leu

570

575

580

tac agt ggg att gag ggg ctt gat gaa tgc ccc agc aga aat gct gcc 1829

Tyr Ser Gly Ile Glu Gly Leu Asp Glu Ser Pro Ser Arg Asn Ala Ala

585

590

595

ctc agt agg ata atg ggt aaa tac cag ctg tcc cct aca gtg aat atg 1877

Leu Ser Arg Ile Met Gly Lys Tyr Gln Leu Ser Pro Thr Val Asn Met

600

605

610

615

ccc caa gat gac act gtc att ata gaa gat gac agg ttg cca gtg ctt 1925

Pro Gln Asp Asp Thr Val Ile Ile Glu Asp Asp Arg Leu Pro Val Leu

620

625

630

cct cca cat ctc tct gac cag tcc tct tcc agc tcc cat gat gat gtg 1973

Pro Pro His Leu Ser Asp Gln Ser Ser Ser Ser His Asp Asp Val

18/172

635

640

645

ggg ttt gtg acg gca gat gct ggt act tgg gcc aag gct gca atc agt 2021  
Gly Phe Val Thr Ala Asp Ala Gly Thr Trp Ala Lys Ala Ala Ile Ser

650

655

660

gat tca gcc gac tgc tct ttg agt cca gat gtt gat cca gtt ctt gct 2069  
Asp Ser Ala Asp Cys Ser Leu Ser Pro Asp Val Asp Pro Val Leu Ala

665

670

675

ttt caa cga gaa gga ttt gga cgt cag act gac gag act aaa ctc aat 2117  
Phe Gln Arg Glu Gly Phe Gly Arg Gln Thr Asp Glu Thr Lys Leu Asn

680

685

690

695

aca gtg gat gac cag aaa gca ggt tct ccc agc aga gat gtg ggt cct 2165  
Thr Val Asp Asp Gln Lys Ala Gly Ser Pro Ser Arg Asp Val Gly Pro

700

705

710

tcc ctg ggt ctg aag aag tca agc tca ttg gag agt ctg cag acc gca 2213  
Ser Leu Gly Leu Lys Lys Ser Ser Leu Glu Ser Leu Gln Thr Ala

715

720

725

gtt gcc gag gtg act ttg aat ggg gat att cct ttc cat cgt cca cgg 2261  
Val Ala Glu Val Thr Leu Asn Gly Asp Ile Pro Phe His Arg Pro Arg

730

735

740

19/172

ccg cgg ata atc aga ggc agg gga tgc aat gag agc ttc aga gct gcc 2309

Pro Arg Ile Ile Arg Gly Arg Gly Cys Asn Glu Ser Phe Arg Ala Ala

745

750

755

atc gac aaa tct tat gat aaa ccc gcg gta gat gat gat gaa ggc 2357

Ile Asp Lys Ser Tyr Asp Lys Pro Ala Val Asp Asp Asp Glu Gly

760

765

770

775

atg gag acc ttg gaa gaa gac aca gaa gaa agt tca aga tca ggg aga 2405

Met Glu Thr Leu Glu Glu Asp Thr Glu Glu Ser Ser Arg Ser Gly Arg

780

785

790

gag tct gta tcc aca gcc agt gat cag cct tcc cac tct ctg gag aga 2453

Glu Ser Val Ser Thr Ala Ser Asp Gln Pro Ser His Ser Leu Glu Arg

795

800

805

caa atg aat gga aac caa gag aaa ggt gat aag act gat aga aaa aag 2501

Gln Met Asn Gly Asn Gln Glu Lys Gly Asp Lys Thr Asp Arg Lys Lys

810

815

820

gat aaa act gga aaa gaa aag aag aaa gat aga gat aag gag aag gat 2549

Asp Lys Thr Gly Lys Glu Lys Lys Asp Arg Asp Lys Glu Lys Asp

825

830

835

aaa atg aaa gcc aag aag gga atg ctg aag ggc ttg gga gac atg ttc 2597

Lys Met Lys Ala Lys Lys Gly Met Leu Lys Gly Leu Gly Asp Met Phe

20/172

840

845

850

855

agc ctt gcc aaa ctg aag ccc gag aag aga tgaacaacaa agcgattcaa 2647

Ser Leu Ala Lys Leu Lys Pro Glu Lys Arg

860

865

aacatgtctt gaacagcaca tattgcacag ttgttgttt ttttaaacaa acaataaatt 2707

tactttaat g 2718

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 865

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 4

Met Pro Leu His Val Arg Arg Ser Ser Asp Pro Ala Leu Ile Gly Leu

1

5

10

15

Ser Thr Ser Val Ser Asp Ser Asn Phe Ser Ser Glu Glu Pro Ser Arg

20

25

30

Lys Asn Pro Thr Arg Trp Ser Thr Thr Ala Gly Phe Leu Lys Gln Asn

35

40

45

21/172

Thr Ala Gly Ser Pro Lys Ala Cys Asp Arg Lys Lys Asp Glu Asn Tyr

50

55

60

Arg Ser Leu Pro Arg Asp Thr Ser Asn Trp Ser Asn Gln Phe Gln Arg

65

70

75

80

Asp Asn Ala Arg Ser Ser Leu Ser Ala Ser His Pro Met Val Gly Lys

85

90

95

Trp Gln Glu Lys Gln Glu Gln Asp Glu Asp Gly Thr Glu Glu Asp Asn

100

105

110

Ser Arg Val Glu Pro Val Gly His Ala Asp Thr Gly Leu Glu His Ile

115

120

125

Pro Asn Phe Ser Leu Asp Asp Met Val Lys Leu Val Glu Val Pro Asn

130

135

140

Asp Gly Gly Pro Leu Gly Ile His Val Val Pro Phe Ser Ala Arg Gly

145

150

155

160

Gly Arg Thr Leu Gly Leu Leu Val Lys Arg Leu Glu Lys Gly Gly Lys

165

170

175

Ala Glu His Glu Asn Leu Phe Arg Glu Asn Asp Cys Ile Val Arg Ile

180

185

190

22/172

Asn Asp Gly Asp Leu Arg Asn Arg Arg Phe Glu Gln Ala Gln His Met

195

200

205

Phe Arg Gln Ala Met Arg Thr Pro Ile Ile Trp Phe His Val Val Pro

210

215

220

Ala Ala Asn Lys Glu Gln Tyr Glu Gln Leu Ser Gln Ser Glu Lys Asn

225

230

235

240

Asn Tyr Tyr Ser Ser Arg Phe Ser Pro Asp Ser Gln Tyr Ile Asp Asn

245

250

255

Arg Ser Val Asn Ser Ala Gly Leu His Thr Val Gln Arg Ala Pro Arg

260

265

270

Leu Asn His Pro Pro Glu Gln Ile Asp Ser His Ser Arg Leu Pro His

275

280

285

Ser Ala His Pro Ser Gly Lys Pro Pro Ser Ala Pro Ala Ser Ala Pro

290

295

300

Gln Asn Val Phe Ser Thr Thr Val Ser Ser Gly Tyr Asn Thr Lys Lys

305

310

315

320

Ile Gly Lys Arg Leu Asn Ile Gln Leu Lys Lys Gly Thr Glu Gly Leu

23/172

325

330

335

Gly Phe Ser Ile Thr Ser Arg Asp Val Thr Ile Gly Gly Ser Ala Pro

340

345

350

Ile Tyr Val Lys Asn Ile Leu Pro Arg Gly Ala Ala Ile Gln Asp Gly

355

360

365

Arg Leu Lys Ala Gly Asp Arg Leu Ile Glu Val Asn Gly Val Asp Leu

370

375

380

Val Gly Lys Ser Gln Glu Glu Val Val Ser Leu Leu Arg Ser Thr Lys

385

390

395

400

Met Glu Gly Thr Val Ser Leu Leu Val Phe Arg Gln Glu Asp Ala Phe

405

410

415

His Pro Arg Glu Leu Asn Ala Glu Pro Ser Gln Met Gln Ile Pro Lys

420

425

430

Glu Thr Lys Ala Glu Asp Glu Asp Ile Val Leu Thr Pro Asp Gly Thr

435

440

445

Arg Glu Phe Leu Thr Phe Glu Val Pro Leu Ser Asp Ser Gly Ser Ala

450

455

460

24/172

Gly Leu Gly Val Ser Val Lys Gly Asn Arg Ser Lys Glu Asn His Ala

465 470 475 480

Asp Leu Gly Ile Phe Val Lys Ser Ile Ile Asn Gly Gly Ala Ala Ser

485 490 495

Lys Asp Gly Arg Leu Arg Val Asn Asp Gln Leu Ile Ala Val Asn Gly

500 505 510

Glu Ser Leu Leu Gly Lys Thr Asn Gln Asp Ala Met Glu Thr Leu Arg

515 520 525

Arg Ser Met Ser Thr Glu Gly Asn Lys Arg Gly Met Ile Gln Leu Ile

530 535 540

Val Ala Arg Arg Ile Ser Lys Cys Asn Glu Leu Lys Ser Pro Gly Ser

545 550 555 560

Pro Pro Gly Pro Glu Leu Pro Ile Glu Thr Ala Leu Asp Asp Arg Glu

565 570 575

Arg Arg Ile Ser His Ser Leu Tyr Ser Gly Ile Glu Gly Leu Asp Glu

580 585 590

Ser Pro Ser Arg Asn Ala Ala Leu Ser Arg Ile Met Gly Lys Tyr Gln

595 600 605

25/172

Leu Ser Pro Thr Val Asn Met Pro Gln Asp Asp Thr Val Ile Ile Glu

610

615

620

Asp Asp Arg Leu Pro Val Leu Pro Pro His Leu Ser Asp Gln Ser Ser

625

630

635

640

Ser Ser Ser His Asp Asp Val Gly Phe Val Thr Ala Asp Ala Gly Thr

645

650

655

Trp Ala Lys Ala Ala Ile Ser Asp Ser Ala Asp Cys Ser Leu Ser Pro

660

665

670

Asp Val Asp Pro Val Leu Ala Phe Gln Arg Glu Gly Phe Gly Arg Gln

675

680

685

Thr Asp Glu Thr Lys Leu Asn Thr Val Asp Asp Gln Lys Ala Gly Ser

690

695

700

Pro Ser Arg Asp Val Gly Pro Ser Leu Gly Leu Lys Lys Ser Ser Ser

705

710

715

720

Leu Glu Ser Leu Gln Thr Ala Val Ala Glu Val Thr Leu Asn Gly Asp

725

730

735

Ile Pro Phe His Arg Pro Arg Pro Arg Ile Ile Arg Gly Arg Gly Cys

26/172

740

745

750

Asn Glu Ser Phe Arg Ala Ala Ile Asp Lys Ser Tyr Asp Lys Pro Ala

755

760

765

Val Asp Asp Asp Asp Glu Gly Met Glu Thr Leu Glu Glu Asp Thr Glu

770

775

780

Glu Ser Ser Arg Ser Gly Arg Glu Ser Val Ser Thr Ala Ser Asp Gln

785

790

795

800

Pro Ser His Ser Leu Glu Arg Gln Met Asn Gly Asn Gln Glu Lys Gly

805

810

815

Asp Lys Thr Asp Arg Lys Lys Asp Lys Thr Gly Lys Glu Lys Lys

820

825

830

Asp Arg Asp Lys Glu Lys Asp Lys Met Lys Ala Lys Lys Gly Met Leu

835

840

845

Lys Gly Leu Gly Asp Met Phe Ser Leu Ala Lys Leu Lys Pro Glu Lys

850

855

860

Arg

865

27/172

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:Artificially

Synthesized Sequence

&lt;400&gt; 5

agcaucgagu cggccuuguu ggccuacugg

30

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 42

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:Artificially

Synthesized Primer Sequence

&lt;400&gt; 6

gcggctgaag acggcctatg tggcctttt tttttttt tt

42

28/172

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:Artificially

Synthesized Primer Sequence

&lt;400&gt; 7

agcatcgagt cggccttgg t

21

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:Artificially

Synthesized Primer Sequence

&lt;400&gt; 8

gcggctgaag acggcctatg t

21

30/172

100

105

110

Leu Val Asp Val Leu Tyr Asn Glu Glu Lys Gln Lys Met Tyr Met Val

115

120

125

Met Glu Tyr Cys Val Cys Gly Met Gln Glu Met Leu Asp Ser Val Pro

130

135

140

Glu Lys Arg Phe Pro Val Cys Gln Ala His Gly Tyr Phe Cys Gln Leu

145

150

155

160

Ile Asp Gly Leu Glu Tyr Leu His Ser Gln Gly Ile Val His Lys Asp

165

170

175

Ile Lys Pro Gly Asn Leu Leu Leu Thr Thr Gly Gly Thr Leu Lys Ile

180

185

190

Ser Asp Leu Gly Val Ala Glu Ala Leu His Pro Phe Ala Ala Asp Asp

195

200

205

Thr Cys Arg Thr Ser Gln Gly Ser Pro Ala Phe Gln Pro Pro Glu Ile

210

215

220

Ala Asn Gly Leu Asp Thr Phe Ser Gly Phe Lys Val Asp Ile Trp Ser

225

230

235

240

32/172

Gly Leu Pro Lys Ala Val Cys Met Asn Gly Thr Glu Ala Ala Gln Leu

385 390 395 400

Ser Thr Lys Ser Arg Ala Glu Gly Arg Ala Pro Asn Pro Ala Arg Lys

405 410 415

Ala Cys Ser Ala Ser Ser Lys Ile Arg Arg Leu Ser Ala Cys Lys Gln

420 425 430

Gln

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 396

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 10

Met Pro Arg Val Lys Ala Ala Gln Ala Gly Arg Gln Ser Ser Ala Lys

1 5 10 15

Arg His Leu Ala Glu Gln Phe Ala Val Gly Glu Ile Ile Thr Asp Met

20 25 30

33/172

Ala Lys Lys Glu Trp Lys Val Gly Leu Pro Ile Gly Gln Gly Gly Phe

35

40

45

Gly Cys Ile Tyr Leu Ala Asp Met Asn Ser Ser Glu Ser Val Gly Ser

50

55

60

Asp Ala Pro Cys Val Val Lys Val Glu Pro Ser Asp Asn Gly Pro Leu

65

70

75

80

Phe Thr Glu Leu Lys Phe Tyr Gln Arg Ala Ala Lys Pro Glu Gln Ile

85

90

95

Gln Lys Trp Ile Arg Thr Arg Lys Leu Lys Tyr Leu Gly Val Pro Lys

100

105

110

Tyr Trp Gly Ser Gly Leu His Asp Lys Asn Gly Lys Ser Tyr Arg Phe

115

120

125

Met Ile Met Asp Arg Phe Gly Ser Asp Leu Gln Lys Ile Tyr Glu Ala

130

135

140

Asn Ala Lys Arg Phe Ser Arg Lys Thr Val Leu Gln Leu Ser Leu Arg

145

150

155

160

Ile Leu Asp Ile Leu Glu Tyr Ile His Glu His Glu Tyr Val His Gly

165

170

175

34/172

Asp Ile Lys Ala Ser Asn Leu Leu Leu Asn Tyr Lys Asn Pro Asp Gln

180 185 190

Val Tyr Leu Val Asp Tyr Gly Leu Ala Tyr Arg Tyr Cys Pro Glu Gly

195 200 205

Val His Lys Glu Tyr Lys Glu Asp Pro Lys Arg Cys His Asp Gly Thr

210 215 220

Ile Glu Phe Thr Ser Ile Asp Ala His Asn Gly Val Ala Pro Ser Arg

225 230 235 240

Arg Gly Asp Leu Glu Ile Leu Gly Tyr Cys Met Ile Gln Trp Leu Thr

245 250 255

Gly His Leu Pro Trp Glu Asp Asn Leu Lys Asp Pro Lys Tyr Val Arg

260 265 270

Asp Ser Lys Ile Arg Tyr Arg Glu Asn Ile Ala Ser Leu Met Asp Lys

275 280 285

Cys Phe Pro Glu Lys Asn Lys Pro Gly Glu Ile Ala Lys Tyr Met Glu

290 295 300

Thr Val Lys Leu Leu Asp Tyr Thr Glu Lys Pro Leu Tyr Glu Asn Leu

36/172

Val Val Tyr Lys Gly Arg His Lys Thr Thr Gly Gln Val Val Ala Met

20 25 30

Lys Lys Ile Arg Leu Glu Ser Glu Glu Glu Gly Val Pro Ser Thr Ala

35 40 45

Ile Arg Glu Ile Ser Leu Leu Lys Glu Leu Arg His Pro Asn Ile Val

50 55 60

Ser Leu Gln Asp Val Leu Met Gln Asp Ser Arg Leu Tyr Leu Ile Phe

65 70 75 80

Glu Phe Leu Ser Met Asp Leu Lys Lys Tyr Leu Asp Ser Ile Pro Pro

85 90 95

Gly Gln Tyr Met Asp Ser Ser Leu Val Lys Ser Tyr Leu Tyr Gln Ile

100 105 110

Leu Gln Gly Ile Val Phe Cys His Ser Arg Arg Val Leu His Arg Asp

115 120 125

Leu Lys Pro Gln Asn Leu Leu Ile Asp Asp Lys Gly Thr Ile Lys Leu

130 135 140

Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ala Phe Gly Ile Pro Ile Arg Val Tyr

37/172

145

150

155

160

Thr His Glu Val Val Thr Leu Trp Tyr Arg Ser Pro Glu Val Leu Leu

165

170

175

Gly Ser Ala Arg Tyr Ser Thr Pro Val Asp Ile Trp Ser Ile Gly Thr

180

185

190

Ile Phe Ala Glu Leu Ala Thr Lys Lys Pro Leu Phe His Gly Asp Ser

195

200

205

Glu Ile Asp Gln Leu Phe Arg Ile Phe Arg Ala Leu Gly Thr Pro Asn

210

215

220

Asn Glu Val Trp Pro Glu Val Glu Ser Leu Gln Asp Tyr Lys Asn Thr

225

230

235

240

Phe Pro Lys Trp Lys Pro Gly Ser Leu Ala Ser His Val Lys Asn Leu

245

250

255

Asp Glu Asn Gly Leu Asp Leu Leu Ser Lys Met Leu Ile Tyr Asp Pro

260

265

270

Ala Lys Arg Ile Ser Gly Lys Met Ala Leu Asn His Pro Tyr Phe Asn

275

280

285

38/172

Asp Leu Asp Asn Gln Ile Lys Lys Met

290 295

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 403

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 12

Met Asp Arg Ser Lys Glu Asn Cys Ile Ser Gly Pro Val Lys Ala Thr

1 5 10 15

Ala Pro Val Gly Gly Pro Lys Arg Val Leu Val Thr Gln Gln Phe Pro

20 25 30

Cys Gln Asn Pro Leu Pro Val Asn Ser Gly Gln Ala Gln Arg Val Leu

35 40 45

Cys Pro Ser Asn Ser Ser Gln Arg Ile Pro Leu Gln Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Val Ser Ser His Lys Pro Val Gln Asn Gln Lys Gln Lys Gln Leu Gln

65 70 75 80

Ala Thr Ser Val Pro His Pro Val Ser Arg Pro Leu Asn Asn Thr Gln

39/172

85

90

95

Lys Ser Lys Gln Pro Leu Pro Ser Ala Pro Glu Asn Asn Pro Glu Glu

100

105

110

Glu Leu Ala Ser Lys Gln Lys Asn Glu Glu Ser Lys Lys Arg Gln Trp

115

120

125

Ala Leu Glu Asp Phe Glu Ile Gly Arg Pro Leu Gly Lys Gly Lys Phe

130

135

140

Gly Asn Val Tyr Leu Ala Arg Glu Lys Gln Ser Lys Phe Ile Leu Ala

145

150

155

160

Leu Lys Val Leu Phe Lys Ala Gln Leu Glu Lys Ala Gly Val Glu His

165

170

175

Gln Leu Arg Arg Glu Val Glu Ile Gln Ser His Leu Arg His Pro Asn

180

185

190

Ile Leu Arg Leu Tyr Gly Tyr Phe His Asp Ala Thr Arg Val Tyr Leu

195

200

205

Ile Leu Glu Tyr Ala Pro Leu Gly Thr Val Tyr Arg Glu Leu Gln Lys

210

215

220

40/172

Leu Ser Lys Phe Asp Glu Gln Arg Thr Ala Thr Tyr Ile Thr Glu Leu

225 230 235 240

Ala Asn Ala Leu Ser Tyr Cys His Ser Lys Arg Val Ile His Arg Asp

245 250 255

Ile Lys Pro Glu Asn Leu Leu Leu Gly Ser Ala Gly Glu Leu Lys Ile

260 265 270

Ala Asp Phe Gly Trp Ser Val His Ala Pro Ser Ser Arg Arg Thr Thr

275 280 285

Leu Cys Gly Thr Leu Asp Tyr Leu Pro Pro Glu Met Ile Glu Gly Arg

290 295 300

Met His Asp Glu Lys Val Asp Leu Trp Ser Leu Gly Val Leu Cys Tyr

305 310 315 320

Glu Phe Leu Val Gly Lys Pro Pro Phe Glu Ala Asn Thr Tyr Gln Glu

325 330 335

Thr Tyr Lys Arg Ile Ser Arg Val Glu Phe Thr Phe Pro Asp Phe Val

340 345 350

Thr Glu Gly Ala Arg Asp Leu Ile Ser Arg Leu Leu Lys His Asn Pro

355 360 365

41/172

Ser Gln Arg Pro Met Leu Arg Glu Val Leu Glu His Pro Trp Ile Thr

370 375 380

Ala Asn Ser Ser Lys Pro Ser Asn Cys Gln Asn Lys Glu Ser Ala Ser

385 390 395 400

Lys Gln Ser

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 344

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 13

Met Ala Gln Lys Glu Asn Ser Tyr Pro Trp Pro Tyr Gly Arg Gln Thr

1 5 10 15

Ala Pro Ser Gly Leu Ser Thr Leu Pro Gln Arg Val Leu Arg Lys Glu

20 25 30

Pro Val Thr Pro Ser Ala Leu Val Leu Met Ser Arg Ser Asn Val Gln

35 40 45

42/172

Pro Thr Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Met Glu Asn Ser Ser Gly Thr

50 55 60

Pro Asp Ile Leu Thr Arg His Phe Thr Ile Asp Asp Phe Glu Ile Gly

65 70 75 80

Arg Pro Leu Gly Lys Gly Lys Phe Gly Asn Val Tyr Leu Ala Arg Glu

85 90 95

Lys Lys Ser His Phe Ile Val Ala Leu Lys Val Leu Phe Lys Ser Gln

100 105 110

Ile Glu Lys Glu Gly Val Glu His Gln Leu Arg Arg Glu Ile Glu Ile

115 120 125

Gln Ala His Leu His His Pro Asn Ile Leu Arg Leu Tyr Asn Tyr Phe

130 135 140

Tyr Asp Arg Arg Arg Ile Tyr Leu Ile Leu Glu Tyr Ala Pro Arg Gly

145 150 155 160

Glu Leu Tyr Lys Glu Leu Gln Lys Ser Cys Thr Phe Asp Glu Gln Arg

165 170 175

Thr Ala Thr Ile Met Glu Glu Leu Ala Asp Ala Leu Met Tyr Cys His

180 185 190

43/172

Gly Lys Lys Val Ile His Arg Asp Ile Lys Pro Glu Asn Leu Leu Leu

195 200 205

Gly Leu Lys Gly Glu Leu Lys Ile Ala Asp Phe Gly Trp Ser Val His

210 215 220

Ala Pro Ser Leu Arg Arg Lys Thr Met Cys Gly Thr Leu Asp Tyr Leu

225 230 235 240

Pro Pro Glu Met Ile Glu Gly Arg Met His Asn Glu Lys Val Asp Leu

245 250 255

Trp Cys Ile Gly Val Leu Cys Tyr Glu Leu Leu Val Gly Asn Pro Pro

260 265 270

Phe Glu Ser Ala Ser His Asn Glu Thr Tyr Arg Arg Ile Val Lys Val

275 280 285

Asp Leu Lys Phe Pro Ala Ser Val Pro Thr Gly Ala Gln Asp Leu Ile

290 295 300

Ser Lys Leu Leu Arg His Asn Pro Ser Glu Arg Leu Pro Leu Ala Gln

305 310 315 320

Val Ser Ala His Pro Trp Val Arg Ala Asn Ser Arg Arg Val Leu Pro

44/172

325

330

335

Pro Ser Ala Leu Gln Ser Val Ala

340

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 745

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 14

Met Glu Arg Pro Pro Gly Leu Arg Pro Gly Ala Gly Gly Pro Trp Glu

1

5

10

15

Met Arg Glu Arg Leu Gly Thr Gly Gly Phe Gly Asn Val Cys Leu Tyr

20

25

30

Gln His Arg Glu Leu Asp Leu Lys Ile Ala Ile Lys Ser Cys Arg Leu

35

40

45

Glu Leu Ser Thr Lys Asn Arg Glu Arg Trp Cys His Glu Ile Gln Ile

50

55

60

Met Lys Lys Leu Asn His Ala Asn Val Val Lys Ala Cys Asp Val Pro

65

70

75

80

45/172

Glu Glu Leu Asn Ile Leu Ile His Asp Val Pro Leu Leu Ala Met Glu

85

90

95

Tyr Cys Ser Gly Gly Asp Leu Arg Lys Leu Leu Asn Lys Pro Glu Asn

100

105

110

Cys Cys Gly Leu Lys Glu Ser Gln Ile Leu Ser Leu Leu Ser Asp Ile

115

120

125

Gly Ser Gly Ile Arg Tyr Leu His Glu Asn Lys Ile Ile His Arg Asp

130

135

140

Leu Lys Pro Glu Asn Ile Val Leu Gln Asp Val Gly Gly Lys Ile Ile

145

150

155

160

His Lys Ile Ile Asp Leu Gly Tyr Ala Lys Asp Val Asp Gln Gly Ser

165

170

175

Leu Cys Thr Ser Phe Val Gly Thr Leu Gln Tyr Leu Ala Pro Glu Leu

180

185

190

Phe Glu Asn Lys Pro Tyr Thr Ala Thr Val Asp Tyr Trp Ser Phe Gly

195

200

205

Thr Met Val Phe Glu Cys Ile Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Leu His His

46/172

210

215

220

Leu Gln Pro Phe Thr Trp His Glu Lys Ile Lys Lys Lys Asp Pro Lys

225

230

235

240

Cys Ile Phe Ala Cys Glu Glu Met Ser Gly Glu Val Arg Phe Ser Ser

245

250

255

His Leu Pro Gln Pro Asn Ser Leu Cys Ser Leu Ile Val Glu Pro Met

260

265

270

Glu Asn Trp Leu Gln Leu Met Leu Asn Trp Asp Pro Gln Gln Arg Gly

275

280

285

Gly Pro Val Asp Leu Thr Leu Lys Gln Pro Arg Cys Phe Val Leu Met

290

295

300

Asp His Ile Leu Asn Leu Lys Ile Val His Ile Leu Asn Met Thr Ser

305

310

315

320

Ala Lys Ile Ile Ser Phe Leu Leu Pro Pro Asp Glu Ser Leu His Ser

325

330

335

Leu Gln Ser Arg Ile Glu Arg Glu Thr Gly Ile Asn Thr Gly Ser Gln

340

345

350

47/172

Glu Leu Leu Ser Glu Thr Gly Ile Ser Leu Asp Pro Arg Lys Pro Ala

355

360

365

Ser Gln Cys Val Leu Asp Gly Val Arg Gly Cys Asp Ser Tyr Met Val

370

375

380

Tyr Leu Phe Asp Lys Ser Lys Thr Val Tyr Glu Gly Pro Phe Ala Ser

385

390

395

400

Arg Ser Leu Ser Asp Cys Val Asn Tyr Ile Val Gln Asp Ser Lys Ile

405

410

415

Gln Leu Pro Ile Ile Gln Leu Arg Lys Val Trp Ala Glu Ala Val His

420

425

430

Tyr Val Ser Gly Leu Lys Glu Asp Tyr Ser Arg Leu Phe Gln Gly Gln

435

440

445

Arg Ala Ala Met Leu Ser Leu Leu Arg Tyr Asn Ala Asn Leu Thr Lys

450

455

460

Met Lys Asn Thr Leu Ile Ser Ala Ser Gln Gln Leu Lys Ala Lys Leu

465

470

475

480

Glu Phe Phe His Lys Ser Ile Gln Leu Asp Leu Glu Arg Tyr Ser Glu

485

490

495

48/172

Gln Met Thr Tyr Gly Ile Ser Ser Glu Lys Met Leu Lys Ala Trp Lys

500 505 510

Glu Met Glu Glu Lys Ala Ile His Tyr Ala Glu Val Gly Val Ile Gly

515 520 525

Tyr Leu Glu Asp Gln Ile Met Ser Leu His Ala Glu Ile Met Glu Leu

530 535 540

Gln Lys Ser Pro Tyr Gly Arg Arg Gln Gly Asp Leu Met Glu Ser Leu

545 550 555 560

Glu Gln Arg Ala Ile Asp Leu Tyr Lys Gln Leu Lys His Arg Pro Ser

565 570 575

Asp His Ser Tyr Ser Asp Ser Thr Glu Met Val Lys Ile Ile Val His

580 585 590

Thr Val Gln Ser Gln Asp Arg Val Leu Lys Glu Leu Phe Gly His Leu

595 600 605

Ser Lys Leu Leu Gly Cys Lys Gln Lys Ile Ile Asp Leu Leu Pro Lys

610 615 620

Val Glu Val Ala Leu Ser Asn Ile Lys Glu Ala Asp Asn Thr Val Met

49/172

625

630

635

640

Phe Met Gln Gly Lys Arg Gln Lys Glu Ile Trp His Leu Leu Lys Ile

645

650

655

Ala Cys Thr Gln Ser Ser Ala Arg Ser Leu Val Gly Ser Ser Leu Glu

660

665

670

Gly Ala Val Thr Pro Gln Thr Ser Ala Trp Leu Pro Pro Thr Ser Ala

675

680

685

Glu His Asp His Ser Leu Ser Cys Val Val Thr Pro Gln Asp Gly Glu

690

695

700

Thr Ser Ala Gln Met Ile Glu Glu Asn Leu Asn Cys Leu Gly His Leu

705

710

715

720

Ser Thr Ile Ile His Glu Ala Asn Glu Glu Gln Gly Asn Ser Met Met

725

730

735

Asn Leu Asp Trp Ser Trp Leu Thr Glu

740

745

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 318

50/172

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 15

Met Ser Lys Pro Pro Ala Pro Asn Pro Thr Pro Pro Arg Asn Leu Asp

1 5 10 15

Ser Arg Thr Phe Ile Thr Ile Gly Asp Arg Asn Phe Glu Val Glu Ala

20 25 30

Asp Asp Leu Val Thr Ile Ser Glu Leu Gly Arg Gly Ala Tyr Gly Val

35 40 45

Val Glu Lys Val Arg His Ala Gln Ser Gly Thr Ile Met Ala Val Lys

50 55 60

Arg Ile Arg Ala Thr Val Asn Ser Gln Glu Gln Lys Arg Leu Leu Met

65 70 75 80

Asp Leu Asp Ile Asn Met Arg Thr Val Asp Cys Phe Tyr Thr Val Thr

85 90 95

Phe Tyr Gly Ala Leu Phe Arg Glu Gly Asp Val Trp Ile Cys Met Glu

100 105 110

Leu Met Asp Thr Ser Leu Asp Lys Phe Tyr Arg Lys Val Leu Asp Lys

51/172

115

120

125

Asn Met Thr Ile Pro Glu Asp Ile Leu Gly Glu Ile Ala Val Ser Ile

130

135

140

Val Arg Ala Leu Glu His Leu His Ser Lys Leu Ser Val Ile His Arg

145

150

155

160

Asp Val Lys Pro Ser Asn Val Leu Ile Asn Lys Glu Gly His Val Lys

165

170

175

Met Cys Asp Phe Gly Ile Ser Gly Tyr Leu Val Asp Ser Val Ala Lys

180

185

190

Thr Met Asp Ala Gly Cys Lys Pro Tyr Met Ala Pro Glu Arg Ile Asn

195

200

205

Pro Glu Leu Asn Gln Lys Gly Tyr Asn Val Lys Ser Asp Val Trp Ser

210

215

220

Leu Gly Ile Thr Met Ile Glu Met Ala Ile Leu Arg Phe Pro Tyr Glu

225

230

235

240

Ser Trp Gly Thr Pro Phe Gln Gln Leu Lys Gln Val Val Glu Glu Pro

245

250

255

52/172

Ser Pro Gln Leu Pro Ala Asp Arg Phe Ser Pro Glu Phe Val Asp Phe

260

265

270

Thr Ala Gln Cys Leu Arg Lys Asn Pro Ala Glu Arg Met Ser Tyr Leu

275

280

285

Glu Leu Met Glu His Pro Phe Phe Thr Leu His Lys Thr Lys Lys Thr

290

295

300

Asp Ile Ala Ala Phe Val Lys Lys Ile Leu Gly Glu Asp Ser

305

310

315

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 379

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 16

Met Ala Ala Ala Ala Ala Gln Gly Gly Gly Gly Glu Pro Arg Arg

1

5

10

15

Thr Glu Gly Val Gly Pro Gly Val Pro Gly Glu Val Glu Met Val Lys

20

25

30

Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Val-Gly-Pro-Arg-Tyr-Thr-Gln-Leu-Gln-Tyr-Ile

53/172

35

40

45

Gly Glu Gly Ala Tyr Gly Met Val Ser Ser Ala Tyr Asp His Val Arg

50

55

60

Lys Thr Arg Val Ala Ile Lys Lys Ile Ser Pro Phe Glu His Gln Thr

65

70

75

80

Tyr Cys Gln Arg Thr Leu Arg Glu Ile Gln Ile Leu Leu Arg Phe Arg

85

90

95

His Glu Asn Val Ile Gly Ile Arg Asp Ile Leu Arg Ala Ser Thr Leu

100

105

110

Glu Ala Met Arg Asp Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp

115

120

125

Leu Tyr Lys Leu Leu Lys Ser Gln Gln Leu Ser Asn Asp His Ile Cys

130

135

140

Tyr Phe Leu Tyr Gln Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala

145

150

155

160

Asn Val Leu His Arg Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Ser Asn Thr

165

170

175

54/172

Thr Cys Asp Leu Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ala Asp

180

185

190

Pro Glu His Asp His Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr Arg

195

200

205

Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr Lys

210

215

220

Ser Ile Asp Ile Trp Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu Ser

225

230

235

240

Asn Arg Pro Ile Phe Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn His

245

250

255

Ile Leu Gly Ile Leu Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys Ile

260

265

270

Ile Asn Met Lys Ala Arg Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ser Lys Thr

275

280

285

Lys Val Ala Trp Ala Lys Leu Phe Pro Lys Ser Asp Ser Lys Ala Leu

290

295

300

Asp Leu Leu Asp Arg Met Leu Thr Phe Asn Pro Asn Lys Arg Ile Thr

305

310

315

320

55/172

Val Glu Glu Ala Leu Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp Pro

325 330 335

Thr Asp Glu Pro Val Ala Glu Glu Pro Phe Thr Phe Ala Met Glu Leu

340 345 350

Asp Asp Leu Pro Lys Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ile Phe Gln Glu Thr

355 360 365

Ala Arg Phe Gln Pro Gly Val Leu Glu Ala Pro

370 375

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 648

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 17

Met Glu His Ile Gln Gly Ala Trp Lys Thr Ile Ser Asn Gly Phe Gly

1 5 10 15

Phe Lys Asp Ala Val Phe Asp Gly Ser Ser Cys Ile Ser Pro Thr Ile

20 25 30

56/172

Val Gln Gln Phe Gly Tyr Gln Arg Arg Ala Ser Asp Asp Gly Lys Leu

35

40

45

Thr Asp Pro Ser Lys Thr Ser Asn Thr Ile Arg Val Phe Leu Pro Asn

50

55

60

Lys Gln Arg Thr Val Val Asn Val Arg Asn Gly Met Ser Leu His Asp

65

70

75

80

Cys Leu Met Lys Ala Leu Lys Val Arg Gly Leu Gln Pro Glu Cys Cys

85

90

95

Ala Val Phe Arg Leu Leu His Glu His Lys Gly Lys Lys Ala Arg Leu

100

105

110

Asp Trp Asn Thr Asp Ala Ala Ser Leu Ile Gly Glu Glu Leu Gln Val

115

120

125

Asp Phe Leu Asp His Val Pro Leu Thr Thr His Asn Phe Ala Arg Lys

130

135

140

Thr Phe Leu Lys Leu Ala Phe Cys Asp Ile Cys Gln Lys Phe Leu Leu

145

150

155

160

Asn Gly Phe Arg Cys Gln Thr Cys Gly Tyr Lys Phe His Glu His Cys

165

170

175

57/172

Ser Thr Lys Val Pro Thr Met Cys Val Asp Trp Ser Asn Ile Arg Gln

180

185

190

Leu Leu Leu Phe Pro Asn Ser Thr Ile Gly Asp Ser Gly Val Pro Ala

195

200

205

Leu Pro Ser Leu Thr Met Arg Arg Met Arg Glu Ser Val Ser Arg Met

210

215

220

Pro Val Ser Ser Gln His Arg Tyr Ser Thr Pro His Ala Phe Thr Phe

225

230

235

240

Asn Thr Ser Ser Pro Ser Ser Glu Gly Ser Leu Ser Gln Arg Gln Arg

245

250

255

Ser Thr Ser Thr Pro Asn Val His Met Val Ser Thr Thr Leu Pro Val

260

265

270

Asp Ser Arg Met Ile Glu Asp Ala Ile Arg Ser His Ser Glu Ser Ala

275

280

285

Ser Pro Ser Ala Leu Ser Ser Ser Pro Asn Asn Leu Ser Pro Thr Gly

290

295

300

Trp Ser Gln Pro Lys Thr Pro Val Pro Ala Gln Arg Glu Arg Ala Pro

58/172

305 310 315 320

Val Ser Gly Thr Gln Glu Lys Asn Lys Ile Arg Pro Arg Gly Gln Arg

325 330 335

Asp Ser Ser Tyr Tyr Trp Glu Ile Glu Ala Ser Glu Val Met Leu Ser

340 345 350

Thr Arg Ile Gly Ser Gly Ser Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp

355 360 365

His Gly Asp Val Ala Val Lys Ile Leu Lys Val Val Asp Pro Thr Pro

370 375 380

Glu Gln Phe Gln Ala Phe Arg Asn Glu Val Ala Val Leu Arg Lys Thr

385 390 395 400

Arg His Val Asn Ile Leu Leu Phe Met Gly Tyr Met Thr Lys Asp Asn

405 410 415

Leu Ala Ile Val Thr Gln Trp Cys Glu Gly Ser Ser Leu Tyr Lys His

420 425 430

Leu His Val Gln Glu Thr Lys Phe Gln Met Phe Gln Leu Ile Asp Ile

435 440 445

59/172

Ala Arg Gln Thr Ala Gln Gly Met Asp Tyr Leu His Ala Lys Asn Ile

450 455 460

Ile His Arg Asp Met Lys Ser Asn Asn Ile Phe Leu His Glu Gly Leu

465 470 475 480

Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Val Lys Ser Arg Trp

485 490 495

Ser Gly Ser Gln Gln Val Glu Gln Pro Thr Gly Ser Val Leu Trp Met

500 505 510

Ala Pro Glu Val Ile Arg Met Gln Asp Asn Asn Pro Phe Ser Phe Gln

515 520 525

Ser Asp Val Tyr Ser Tyr Gly Ile Val Leu Tyr Glu Leu Met Thr Gly

530 535 540

Glu Leu Pro Tyr Ser His Ile Asn Asn Arg Asp Gln Ile Ile Phe Met

545 550 555 560

Val Gly Arg Gly Tyr Ala Ser Pro Asp Leu Ser Lys Leu Tyr Lys Asn

565 570 575

Cys Pro Lys Ala Met Lys Arg Leu Val Ala Asp Cys Val Lys Lys Val

580 585 590

60/172

Lys Glu Glu Arg Pro Leu Phe Pro Gln Ile Leu Ser Ser Ile Glu Leu

595 600 605

Leu Gln His Ser Leu Pro Lys Ile Asn Arg Ser Ala Ser Glu Pro Ser

610 615 620

Leu His Arg Ala Ala His Thr Glu Asp Ile Asn Ala Cys Thr Leu Thr

625 630 635 640

Thr Ser Pro Arg Leu Pro Val Phe

645

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 480

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 18

Met Ser Asp Val Ala Ile Val Lys Glu Gly Trp Leu His Lys Arg Gly

1 5 10 15

Glu Tyr Ile Lys Thr Trp Arg Pro Arg Tyr Phe Leu Leu Lys Asn Asp

20 25 30

61/172

Gly Thr Phe Ile Gly Tyr Lys Glu Arg Pro Gln Asp Val Asp Gln Arg

35 40 45

Glu Ala Pro Leu Asn Asn Phe Ser Val Ala Gln Cys Gln Leu Met Lys

50 55 60

Thr Glu Arg Pro Arg Pro Asn Thr Phe Ile Ile Arg Cys Leu Gln Trp

65 70 75 80

Thr Thr Val Ile Glu Arg Thr Phe His Val Glu Thr Pro Glu Glu Arg

85 90 95

Glu Glu Trp Thr Thr Ala Ile Gln Thr Val Ala Asp Gly Leu Lys Lys

100 105 110

Gln Glu Glu Glu Glu Met Asp Phe Arg Ser Gly Ser Pro Ser Asp Asn

115 120 125

Ser Gly Ala Glu Glu Met Glu Val Ser Leu Ala Lys Pro Lys His Arg

130 135 140

Val Thr Met Asn Glu Phe Glu Tyr Leu Lys Leu Leu Gly Lys Gly Thr

145 150 155 160

Phe Gly Lys Val Ile Leu Val Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Tyr Tyr

165 170 175

62/172

Ala Met Lys Ile Leu Lys Lys Glu Val Ile Val Ala Lys Asp Glu Val

180 185 190

Ala His Thr Leu Thr Glu Asn Arg Val Leu Gln Asn Ser Arg His Pro

195 200 205

Phe Leu Thr Ala Leu Lys Tyr Ser Phe Gln Thr His Asp Arg Leu Cys

210 215 220

Phe Val Met Glu Tyr Ala Asn Gly Gly Glu Leu Phe Phe His Leu Ser

225 230 235 240

Arg Glu Arg Val Phe Ser Glu Asp Arg Ala Arg Phe Tyr Gly Ala Glu

245 250 255

Ile Val Ser Ala Leu Asp Tyr Leu His Ser Glu Lys Asn Val Val Tyr

260 265 270

Arg Asp Leu Lys Leu Glu Asn Leu Met Leu Asp Lys Asp Gly His Ile

275 280 285

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Cys Lys Glu Gly Ile Lys Asp Gly Ala

290 295 300

Thr Met Lys Thr Phe Cys Gly Thr Pro Glu Tyr Leu Ala Pro Glu Val

63/172

305 310 315 320

Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Gly Arg Ala Val Asp Trp Trp Gly Leu Gly

325 330 335

Val Val Met Tyr Glu Met Met Cys Gly Arg Leu Pro Phe Tyr Asn Gln

340 345 350

Asp His Glu Lys Leu Phe Glu Leu Ile Leu Met Glu Glu Ile Arg Phe

355 360 365

Pro Arg Thr Leu Gly Pro Glu Ala Lys Ser Leu Leu Ser Gly Leu Leu

370 375 380

Lys Lys Asp Pro Lys Gln Arg Leu Gly Gly Ser Glu Asp Ala Lys

385 390 395 400

Glu Ile Met Gln His Arg Phe Phe Ala Gly Ile Val Trp Gln His Val

405 410 415

Tyr Glu Lys Lys Leu Ser Pro Pro Phe Lys Pro Gln Val Thr Ser Glu

420 425 430

Thr Asp Thr Arg Tyr Phe Asp Glu Glu Phe Thr Ala Gln Met Ile Thr

435 440 445

64/172

Ile Thr Pro Pro Asp Gln Asp Asp Ser Met Glu Cys Val Asp Ser Glu

450

455

460

Arg Arg Pro His Phe Pro Gln Phe Ser Tyr Ser Ala Ser Ser Thr Ala

465

470

475

480

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 724

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 19

Met Ser Ala Glu Gly Tyr Gln Tyr Arg Ala Leu Tyr Asp Tyr Lys Lys

1

5

10

15

Glu Arg Glu Glu Asp Ile Asp Leu His Leu Gly Asp Ile Leu Thr Val

20

25

30

Asn Lys Gly Ser Leu Val Ala Leu Gly Phe Ser Asp Gly Gln Glu Ala

35

40

45

Arg Pro Glu Glu Ile Gly Trp Leu Asn Gly Tyr Asn Glu Thr Thr Gly

50

55

60

Glu Arg Gly Asp Phe Pro Gly Thr Tyr Val Glu Tyr Ile Gly Arg Lys

65/172

65

70

75

80

Lys Ile Ser Pro Pro Thr Pro Lys Pro Arg Pro Pro Arg Pro Leu Pro

85

90

95

Val Ala Pro Gly Ser Ser Lys Thr Glu Ala Asp Val Glu Gln Gln Ala

100

105

110

Leu Thr Leu Pro Asp Leu Ala Glu Gln Phe Ala Pro Pro Asp Ile Ala

115

120

125

Pro Pro Leu Leu Ile Lys Leu Val Glu Ala Ile Glu Lys Lys Gly Leu

130

135

140

Glu Cys Ser Thr Leu Tyr Arg Thr Gln Ser Ser Ser Asn Leu Ala Glu

145

150

155

160

Leu Arg Gln Leu Leu Asp Cys Asp Thr Pro Ser Val Asp Leu Glu Met

165

170

175

Ile Asp Val His Val Leu Ala Asp Ala Phe Lys Arg Tyr Leu Leu Asp

180

185

190

Leu Pro Asn Pro Val Ile Pro Ala Ala Val Tyr Ser Glu Met Ile Ser

195

200

205

66/172

Leu Ala Pro Glu Val Gln Ser Ser Glu Glu Tyr Ile Gln Leu Leu Lys

210

215

220

Lys Leu Ile Arg Ser Pro Ser Ile Pro His Gln Tyr Trp Leu Thr Leu

225

230

235

240

Gln Tyr Leu Leu Lys His Phe Phe Lys Leu Ser Gln Thr Ser Ser Lys

245

250

255

Asn Leu Leu Asn Ala Arg Val Leu Ser Glu Ile Phe Ser Pro Met Leu

260

265

270

Phe Arg Phe Ser Ala Ala Ser Ser Asp Asn Thr Glu Asn Leu Ile Lys

275

280

285

Val Ile Glu Ile Leu Ile Ser Thr Glu Trp Asn Glu Arg Gln Pro Ala

290

295

300

Pro Ala Leu Pro Pro Lys Pro Pro Lys Pro Thr Thr Val Ala Asn Asn

305

310

315

320

Gly Met Asn Asn Asn Met Ser Leu Gln Asn Ala Glu Trp Tyr Trp Gly

325

330

335

Asp Ile Ser Arg Glu Glu Val Asn Glu Lys Leu Arg Asp Thr Ala Asp

340

345

350

67/172

Gly Thr Phe Leu Val Arg Asp Ala Ser Thr Lys Met His Gly Asp Tyr

355 360 365

Thr Leu Thr Leu Arg Lys Gly Gly Asn Asn Lys Leu Ile Lys Ile Phe

370 375 380

His Arg Asp Gly Lys Tyr Gly Phe Ser Asp Pro Leu Thr Phe Ser Ser

385 390 395 400

Val Val Glu Leu Ile Asn His Tyr Arg Asn Glu Ser Leu Ala Gln Tyr

405 410 415

Asn Pro Lys Leu Asp Val Lys Leu Leu Tyr Pro Val Ser Lys Tyr Gln

420 425 430

Gln Asp Gln Val Val Lys Glu Asp Asn Ile Glu Ala Val Gly Lys Lys

435 440 445

Leu His Glu Tyr Asn Thr Gln Phe Gln Glu Lys Ser Arg Glu Tyr Asp

450 455 460

Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln Glu Ile Gln Met Lys

465 470 475 480

Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile Lys Ile Phe Glu Glu

68/172

485

490

495

Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu Tyr Ile Glu Lys Phe

500

505

510

Lys Arg Glu Gly Asn Glu Lys Glu Ile Gln Arg Ile Met His Asn Tyr

515

520

525

Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile Asp Ser Arg Arg Arg

530

535

540

Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu Tyr Arg Glu Ile Asp

545

550

555

560

Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Asp Leu Ile Gln Leu Arg Lys Thr

565

570

575

Arg Asp Gln Tyr Leu Met Trp Leu Thr Gln Lys Gly Val Arg Gln Lys

580

585

590

Lys Leu Asn Glu Trp Leu Gly Asn Glu Asn Thr Glu Asp Gln Tyr Ser

595

600

605

Leu Val Glu Asp Asp Glu Asp Leu Pro His His Asp Glu Lys Thr Trp

610

615

620

69/172

Asn Val Gly Ser Ser Asn Arg Asn Lys Ala Glu Asn Leu Leu Arg Gly

625 630 635 640

Lys Arg Asp Gly Thr Phe Leu Val Arg Glu Ser Ser Lys Gln Gly Cys

645 650 655

Tyr Ala Cys Ser Val Val Val Asp Gly Glu Val Lys His Cys Val Ile

660 665 670

Asn Lys Thr Ala Thr Gly Tyr Gly Phe Ala Glu Pro Tyr Asn Leu Tyr

675 680 685

Ser Ser Leu Lys Glu Leu Val Leu His Tyr Gln His Thr Ser Leu Val

690 695 700

Gln His Asn Asp Ser Leu Asn Val Thr Leu Ala Tyr Pro Val Tyr Ala

705 710 715 720

Gln Gln Arg Arg

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 3056

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

70/172

&lt;400&gt; 20

Met Ser Leu Val Leu Asn Asp Leu Leu Ile Cys Cys Arg Gln Leu Glu

1 5 10 15

His Asp Arg Ala Thr Glu Arg Lys Lys Glu Val Glu Lys Phe Lys Arg

20 25 30

Leu Ile Arg Asp Pro Glu Thr Ile Lys His Leu Asp Arg His Ser Asp

35 40 45

Ser Lys Gln Gly Lys Tyr Leu Asn Trp Asp Ala Val Phe Arg Phe Leu

50 55 60

Gln Lys Tyr Ile Gln Lys Glu Thr Glu Cys Leu Arg Ile Ala Lys Pro

65 70 75 80

Asn Val Ser Ala Ser Thr Gln Ala Ser Arg Gln Lys Lys Met Gln Glu

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Val Lys Tyr Phe Ile Lys Cys Ala Asn Arg Arg Ala

100 105 110

Pro Arg Leu Lys Cys Gln Glu Leu Leu Asn Tyr Ile Met Asp Thr Val

115 120 125

71/172

Lys Asp Ser Ser Asn Gly Ala Ile Tyr Gly Ala Asp Cys Ser Asn Ile

130

135

140

Leu Leu Lys Asp Ile Leu Ser Val Arg Lys Tyr Trp Cys Glu Ile Ser

145

150

155

160

Gln Gln Gln Trp Leu Glu Leu Phe Ser Val Tyr Phe Arg Leu Tyr Leu

165

170

175

Lys Pro Ser Gln Asp Val His Arg Val Leu Val Ala Arg Ile Ile His

180

185

190

Ala Val Thr Lys Gly Cys Cys Ser Gln Thr Asp Gly Leu Asn Ser Lys

195

200

205

Phe Leu Asp Phe Phe Ser Lys Ala Ile Gln Cys Ala Arg Gln Glu Lys

210

215

220

Ser Ser Ser Gly Leu Asn His Ile Leu Ala Ala Leu Thr Ile Phe Leu

225

230

235

240

Lys Thr Leu Ala Val Asn Phe Arg Ile Arg Val Cys Glu Leu Gly Asp

245

250

255

Glu Ile Leu Pro Thr Leu Leu Tyr Ile Trp Thr Gln His Arg Leu Asn

260

265

270

72/172

Asp Ser Leu Lys Glu Val Ile Ile Glu Leu Phe Gln Leu Gln Ile Tyr

275

280

285

Ile His His Pro Lys Gly Ala Lys Thr Gln Glu Lys Gly Ala Tyr Glu

290

295

300

Ser Thr Lys Trp Arg Ser Ile Leu Tyr Asn Leu Tyr Asp Leu Leu Val

305

310

315

320

Asn Glu Ile Ser His Ile Gly Ser Arg Gly Lys Tyr Ser Ser Gly Phe

325

330

335

Arg Asn Ile Ala Val Lys Glu Asn Leu Ile Glu Leu Met Ala Asp Ile

340

345

350

Cys His Gln Val Phe Asn Glu Asp Thr Arg Ser Leu Glu Ile Ser Gln

355

360

365

Ser Tyr Thr Thr Gln Arg Glu Ser Ser Asp Tyr Ser Val Pro Cys

370

375

380

Lys Arg Lys Lys Ile Glu Leu Gly Trp Glu Val Ile Lys Asp His Leu

385

390

395

400

Gln Lys Ser Gln Asn Asp Phe Asp Leu Val Pro Trp Leu Gln Ile Ala

73/172

405

410

415

Thr Gln Leu Ile Ser Lys Tyr Pro Ala Ser Leu Pro Asn Cys Glu Leu

420

425

430

Ser Pro Leu Leu Met Ile Leu Ser Gln Leu Leu Pro Gln Gln Arg His

435

440

445

Gly Glu Arg Thr Pro Tyr Val Leu Arg Cys Leu Thr Glu Val Ala Leu

450

455

460

Cys Gln Asp Lys Arg Ser Asn Leu Glu Ser Ser Gln Lys Ser Asp Leu

465

470

475

480

Leu Lys Leu Trp Asn Lys Ile Trp Cys Ile Thr Phe Arg Gly Ile Ser

485

490

495

Ser Glu Gln Ile Gln Ala Glu Asn Phe Gly Leu Leu Gly Ala Ile Ile

500

505

510

Gln Gly Ser Leu Val Glu Val Asp Arg Glu Phe Trp Lys Leu Phe Thr

515

520

525

Gly Ser Ala Cys Arg Pro Ser Cys Pro Ala Val Cys Cys Leu Thr Leu

530

535

540

74/172

Ala Leu Thr Thr Ser Ile Val Pro Gly Ala Val Lys Met Gly Ile Glu

545 550 555 560

Gln Asn Met Cys Glu Val Asn Arg Ser Phe Ser Leu Lys Glu Ser Ile

565 570 575

Met Lys Trp Leu Leu Phe Tyr Gln Leu Glu Gly Asp Leu Glu Asn Ser

580 585 590

Thr Glu Val Pro Pro Ile Leu His Ser Asn Phe Pro His Leu Val Leu

595 600 605

Glu Lys Ile Leu Val Ser Leu Thr Met Lys Asn Cys Lys Ala Ala Met

610 615 620

Asn Phe Phe Gln Ser Val Pro Glu Cys Glu His His Gln Lys Asp Lys

625 630 635 640

Glu Glu Leu Ser Phe Ser Glu Val Glu Glu Leu Phe Leu Gln Thr Thr

645 650 655

Phe Asp Lys Met Asp Phe Leu Thr Ile Val Arg Glu Cys Gly Ile Glu

660 665 670

Lys His Gln Ser Ser Ile Gly Phe Ser Val His Gln Asn Leu Lys Glu

675 680 685

75/172

Ser Leu Asp Arg Cys Leu Leu Gly Leu Ser Glu Gln Leu Leu Asn Asn

690 695 700

Tyr Ser Ser Glu Ile Thr Asn Ser Glu Thr Leu Val Arg Cys Ser Arg

705 710 715 720

Leu Leu Val Gly Val Leu Gly Cys Tyr Cys Tyr Met Gly Val Ile Ala

725 730 735

Glu Glu Glu Ala Tyr Lys Ser Glu Leu Phe Gln Lys Ala Asn Ser Leu

740 745 750

Met Gln Cys Ala Gly Glu Ser Ile Thr Leu Phe Lys Asn Lys Thr Asn

755 760 765

Glu Glu Phe Arg Ile Gly Ser Leu Arg Asn Met Met Gln Leu Cys Thr

770 775 780

Arg Cys Leu Ser Asn Cys Thr Lys Lys Ser Pro Asn Lys Ile Ala Ser

785 790 795 800

Gly Phe Phe Leu Arg Leu Leu Thr Ser Lys Leu Met Asn Asp Ile Ala

805 810 815

Asp Ile Cys Lys Ser Leu Ala Ser Phe Ile Lys Lys Pro Phe Asp Arg

76/172

820 825 830

Gly Glu Val Glu Ser Met Glu Asp Asp Thr Asn Gly Asn Leu Met Glu

835 840 845

Val Glu Asp Gln Ser Ser Met Asn Leu Phe Asn Asp Tyr Pro Asp Ser

850 855 860

Ser Val Ser Asp Ala Asn Glu Pro Gly Glu Ser Gln Ser Thr Ile Gly

865 870 875 880

Ala Ile Asn Pro Leu Ala Glu Glu Tyr Leu Ser Lys Gln Asp Leu Leu

885 890 895

Phe Leu Asp Met Leu Lys Phe Leu Cys Leu Cys Val Thr Thr Ala Gln

900 905 910

Thr Asn Thr Val Ser Phe Arg Ala Ala Asp Ile Arg Arg Lys Leu Leu

915 920 925

Met Leu Ile Asp Ser Ser Thr Leu Glu Pro Thr Lys Ser Leu His Leu

930 935 940

His Met Tyr Leu Met Leu Leu Lys Glu Leu Pro Gly Glu Glu Tyr Pro

945 950 955 960

77/172

Leu Pro Met Glu Asp Val Leu Glu Leu Leu Lys Pro Leu Ser Asn Val

965

970

975

Cys Ser Leu Tyr Arg Arg Asp Gln Asp Val Cys Lys Thr Ile Leu Asn

980

985

990

His Val Leu His Val Val Lys Asn Leu Gly Gln Ser Asn Met Asp Ser

995

1000

1005

Glu Asn Thr Arg Asp Ala Gln Gly Gln Phe Leu Thr Val Ile Gly Ala

1010

1015

1020

Phe Trp His Leu Thr Lys Glu Arg Lys Tyr Ile Phe Ser Val Arg Met

1025

1030

1035

1040

Ala Leu Val Asn Cys Leu Lys Thr Leu Leu Glu Ala Asp Pro Tyr Ser

1045

1050

1055

Lys Trp Ala Ile Leu Asn Val Met Gly Lys Asp Phe Pro Val Asn Glu

1060

1065

1070

Val Phe Thr Gln Phe Leu Ala Asp Asn His His Gln Val Arg Met Leu

1075

1080

1085

Ala Ala Glu Ser Ile Asn Arg Leu Phe Gln Asp Thr Lys Gly Asp Ser

1090

1095

1100

78/172

Ser Arg Leu Leu Lys Ala Leu Pro Leu Lys Leu Gln Gln Thr Ala Phe

1105

1110

1115

1120

Glu Asn Ala Tyr Leu Lys Ala Gln Glu Gly Met Arg Glu Met Ser His

1125

1130

1135

Ser Ala Glu Asn Pro Glu Thr Leu Asp Glu Ile Tyr Asn Arg Lys Ser

1140

1145

1150

Val Leu Leu Thr Leu Ile Ala Val Val Leu Ser Cys Ser Pro Ile Cys

1155

1160

1165

Glu Lys Gln Ala Leu Phe Ala Leu Cys Lys Ser Val Lys Glu Asn Gly

1170

1175

1180

Leu Glu Pro His Leu Val Lys Lys Val Leu Glu Lys Val Ser Glu Thr

1185

1190

1195

1200

Phe Gly Tyr Arg Arg Leu Glu Asp Phe Met Ala Ser His Leu Asp Tyr

1205

1210

1215

Leu Val Leu Glu Trp Leu Asn Leu Gln Asp Thr Glu Tyr Asn Leu Ser

1220

1225

1230

Ser Phe Pro Phe Ile Leu Leu Asn Tyr Thr Asn Ile Glu Asp Phe Tyr

79/172

1235

1240

1245

Arg Ser Cys Tyr Lys Val Leu Ile Pro His Leu Val Ile Arg Ser His

1250

1255

1260

Phe Asp Glu Val Lys Ser Ile Ala Asn Gln Ile Gln Glu Asp Trp Lys

1265

1270

1275

1280

Ser Leu Leu Thr Asp Cys Phe Pro Lys Ile Leu Val Asn Ile Leu Pro

1285

1290

1295

Tyr Phe Ala Tyr Glu Gly Thr Arg Asp Ser Gly Met Ala Gln Gln Arg

1300

1305

1310

Glu Thr Ala Thr Lys Val Tyr Asp Met Leu Lys Ser Glu Asn Leu Leu

1315

1320

1325

Gly Lys Gln Ile Asp His Leu Phe Ile Ser Asn Leu Pro Glu Ile Val

1330

1335

1340

Val Glu Leu Leu Met Thr Leu His Glu Pro Ala Asn Ser Ser Ala Ser

1345

1350

1355

1360

Gln Ser Thr Asp Leu Cys Asp Phe Ser Gly Asp Leu Asp Pro Ala Pro

1365

1370

1375

80/172

Asn Pro Pro His Phe Pro Ser His Val Ile Lys Ala Thr Phe Ala Tyr

1380 1385 1390

Ile Ser Asn Cys His Lys Thr Lys Leu Lys Ser Ile Leu Glu Ile Leu

1395 1400 1405

Ser Lys Ser Pro Asp Ser Tyr Gln Lys Ile Leu Leu Ala Ile Cys Glu

1410 1415 1420

Gln Ala Ala Glu Thr Asn Asn Val Tyr Lys Lys His Arg Ile Leu Lys

1425 1430 1435 1440

Ile Tyr His Leu Phe Val Ser Leu Leu Leu Lys Asp Ile Lys Ser Gly

1445 1450 1455

Leu Gly Gly Ala Trp Ala Phe Val Leu Arg Asp Val Ile Tyr Thr Leu

1460 1465 1470

Ile His Tyr Ile Asn Gln Arg Pro Ser Cys Ile Met Asp Val Ser Leu

1475 1480 1485

Arg Ser Phe Ser Leu Cys Cys Asp Leu Leu Ser Gln Val Cys Gln Thr

1490 1495 1500

Ala Val Thr Tyr Cys Lys Asp Ala Leu Glu Asn His Leu His Val Ile

1505 1510 1515 1520

81/172

Val Gly Thr Leu Ile Pro Leu Val Tyr Glu Gln Val Glu Val Gln Lys

1525

1530

1535

Gln Val Leu Asp Leu Leu Lys Tyr Leu Val Ile Asp Asn Lys Asp Asn

1540

1545

1550

Glu Asn Leu Tyr Ile Thr Ile Lys Leu Leu Asp Pro Phe Pro Asp His

1555

1560

1565

Val Val Phe Lys Asp Leu Arg Ile Thr Gln Gln Lys Ile Lys Tyr Ser

1570

1575

1580

Arg Gly Pro Phe Ser Leu Leu Glu Glu Ile Asn His Phe Leu Ser Val

1585

1590

1595

1600

Ser Val Tyr Asp Ala Leu Pro Leu Thr Arg Leu Glu Gly Leu Lys Asp

1605

1610

1615

Leu Arg Arg Gln Leu Glu Leu His Lys Asp Gln Met Val Asp Ile Met

1620

1625

1630

Arg Ala Ser Gln Asp Asn Pro Gln Asp Gly Ile Met Val Lys Leu Val

1635

1640

1645

Val Asn Leu Leu Gln Leu Ser Lys Met Ala Ile Asn His Thr Gly Glu

82/172

1650

1655

1660

Lys Glu Val Leu Glu Ala Val Gly Ser Cys Leu Gly Glu Val Gly Pro

1665

1670

1675

1680

Ile Asp Phe Ser Thr Ile Ala Ile Gln His Ser Lys Asp Ala Ser Tyr

1685

1690

1695

Thr Lys Ala Leu Lys Leu Phe Glu Asp Lys Glu Leu Gln Trp Thr Phe

1700

1705

1710

Ile Met Leu Thr Tyr Leu Asn Asn Thr Leu Val Glu Asp Cys Val Lys

1715

1720

1725

Val Arg Ser Ala Ala Val Thr Cys Leu Lys Asn Ile Leu Ala Thr Lys

1730

1735

1740

Thr Gly His Ser Phe Trp Glu Ile Tyr Lys Met Thr Thr Asp Pro Met

1745

1750

1755

1760

Leu Ala Tyr Leu Gln Pro Phe Arg Thr Ser Arg Lys Lys Phe Leu Glu

1765

1770

1775

Val Pro Arg Phe Asp Lys Glu Asn Pro Phe Glu Gly Leu Asp Asp Ile

1780

1785

1790

83/172

Asn Leu Trp Ile Pro Leu Ser Glu Asn His Asp Ile Trp Ile Lys Thr

1795

1800

1805

Leu Thr Cys Ala Phe Leu Asp Ser Gly Gly Thr Lys Cys Glu Ile Leu

1810

1815

1820

Gln Leu Leu Lys Pro Met Cys Glu Val Lys Thr Asp Phe Cys Gln Thr

1825

1830

1835

1840

Val Leu Pro Tyr Leu Ile His Asp Ile Leu Leu Gln Asp Thr Asn Glu

1845

1850

1855

Ser Trp Arg Asn Leu Leu Ser Thr His Val Gln Gly Phe Phe Thr Ser

1860

1865

1870

Cys Leu Arg His Phe Ser Gln Thr Ser Arg Ser Thr Thr Pro Ala Asn

1875

1880

1885

Leu Asp Ser Glu Ser Glu His Phe Phe Arg Cys Cys Leu Asp Lys Lys

1890

1895

1900

Ser Gln Arg Thr Met Leu Ala Val Val Asp Tyr Met Arg Arg Gln Lys

1905

1910

1915

1920

Arg Pro Ser Ser Gly Thr Ile Phe Asn Asp Ala Phe Trp Leu Asp Leu

1925

1930

1935

84/172

Asn Tyr Leu Glu Val Ala Lys Val Ala Gln Ser Cys Ala Ala His Phe

1940

1945

1950

Thr Ala Leu Leu Tyr Ala Glu Ile Tyr Ala Asp Lys Lys Ser Met Asp

1955

1960

1965

Asp Gln Glu Lys Arg Ser Leu Ala Phe Glu Glu Gly Ser Gln Ser Thr

1970

1975

1980

Thr Ile Ser Ser Leu Ser Glu Lys Ser Lys Glu Glu Thr Gly Ile Ser

1985

1990

1995

2000

Leu Gln Asp Leu Leu Leu Glu Ile Tyr Arg Ser Ile Gly Glu Pro Asp

2005

2010

2015

Ser Leu Tyr Gly Cys Gly Gly Lys Met Leu Gln Pro Ile Thr Arg

2020

2025

2030

Leu Arg Thr Tyr Glu His Glu Ala Met Trp Gly Lys Ala Leu Val Thr

2035

2040

2045

Tyr Asp Leu Glu Thr Ala Ile Pro Ser Ser Thr Arg Gln Ala Gly Ile

2050

2055

2060

Ile Gln Ala Leu Gln Asn Leu Gly Leu Cys His Ile Leu Ser Val Tyr

85/172

2065 2070 2075 2080

Leu Lys Gly Leu Asp Tyr Glu Asn Lys Asp Trp Cys Pro Glu Leu Glu

2085 2090 2095

Glu Leu His Tyr Gln Ala Ala Trp Arg Asn Met Gln Trp Asp His Cys

2100 2105 2110

Thr Ser Val Ser Lys Glu Val Glu Gly Thr Ser Tyr His Glu Ser Leu

2115 2120 2125

Tyr Asn Ala Leu Gln Ser Leu Arg Asp Arg Glu Phe Ser Thr Phe Tyr

2130 2135 2140

Glu Ser Leu Lys Tyr Ala Arg Val Lys Glu Val Glu Glu Met Cys Lys

2145 2150 2155 2160

Arg Ser Leu Glu Ser Val Tyr Ser Leu Tyr Pro Thr Leu Ser Arg Leu

2165 2170 2175

Gln Ala Ile Gly Glu Leu Glu Ser Ile Gly Glu Leu Phe Ser Arg Ser

2180 2185 2190

Val Thr His Arg Gln Leu Ser Glu Val Tyr Ile Lys Trp Gln Lys His

2195 2200 2205

86/172

Ser Gln Leu Leu Lys Asp Ser Asp Phe Ser Phe Gln Glu Pro Ile Met

2210

2215

2220

Ala Leu Arg Thr Val Ile Leu Glu Ile Leu Met Glu Lys Glu Met Asp

2225

2230

2235

2240

Asn Ser Gln Arg Glu Cys Ile Lys Asp Ile Leu Thr Lys His Leu Val

2245

2250

2255

Glu Leu Ser Ile Leu Ala Arg Thr Phe Lys Asn Thr Gln Leu Pro Glu

2260

2265

2270

Arg Ala Ile Phe Gln Ile Lys Gln Tyr Asn Ser Val Ser Cys Gly Val

2275

2280

2285

Ser Glu Trp Gln Leu Glu Glu Ala Gln Val Phe Trp Ala Lys Lys Glu

2290

2295

2300

Gln Ser Leu Ala Leu Ser Ile Leu Lys Gln Met Ile Lys Lys Leu Asp

2305

2310

2315

2320

Ala Ser Cys Ala Ala Asn Asn Pro Ser Leu Lys Leu Thr Tyr Thr Glu

2325

2330

2335

Cys Leu Arg Val Cys Gly Asn Trp Leu Ala Glu Thr Cys Leu Glu Asn

2340

2345

2350

87/172

Pro Ala Val Ile Met Gln Thr Tyr Leu Glu Lys Ala Val Glu Val Ala

2355 2360 2365

Gly Asn Tyr Asp Gly Glu Ser Ser Asp Glu Leu Arg Asn Gly Lys Met

2370 2375 2380

Lys Ala Phe Leu Ser Leu Ala Arg Phe Ser Asp Thr Gln Tyr Gln Arg

2385 2390 2395 2400

Ile Glu Asn Tyr Met Lys Ser Ser Glu Phe Glu Asn Lys Gln Ala Leu

2405 2410 2415

Leu Lys Arg Ala Lys Glu Glu Val Gly Leu Leu Arg Glu His Lys Ile

2420 2425 2430

Gln Thr Asn Arg Tyr Thr Val Lys Val Gln Arg Glu Leu Glu Leu Asp

2435 2440 2445

Glu Leu Ala Leu Arg Ala Leu Lys Glu Asp Arg Lys Arg Phe Leu Cys

2450 2455 2460

Lys Ala Val Glu Asn Tyr Ile Asn Cys Leu Leu Ser Gly Glu Glu His

2465 2470 2475 2480

Asp Met Trp Val Phe Arg Leu Cys Ser Leu Trp Leu Glu Asn Ser Gly

88/172

2485

2490

2495

Val Ser Glu Val Asn Gly Met Met Lys Arg Asp Gly Met Lys Ile Pro

2500

2505

2510

Thr Tyr Lys Phe Leu Pro Leu Met Tyr Gln Leu Ala Ala Arg Met Gly

2515

2520

2525

Thr Lys Met Met Gly Gly Leu Gly Phe His Glu Val Leu Asn Asn Leu

2530

2535

2540

Ile Ser Arg Ile Ser Met Asp His Pro His His Thr Leu Phe Ile Ile

2545

2550

2555

2560

Leu Ala Leu Ala Asn Ala Asn Arg Asp Glu Phe Leu Thr Lys Pro Glu

2565

2570

2575

Val Ala Arg Arg Ser Arg Ile Thr Lys Asn Val Pro Lys Gln Ser Ser

2580

2585

2590

Gln Leu Asp Glu Asp Arg Thr Glu Ala Ala Asn Arg Ile Ile Cys Thr

2595

2600

2605

Ile Arg Ser Arg Arg Pro Gln Met Val Arg Ser Val Glu Ala Leu Cys

2610

2615

2620

89/172

Asp Ala Tyr Ile Ile Leu Ala Asn Leu Asp Ala Thr Gln Trp Lys Thr

2625 2630 2635 2640

Gln Arg Lys Gly Ile Asn Ile Pro Ala Asp Gln Pro Ile Thr Lys Leu

2645 2650 2655

Lys Asn Leu Glu Asp Val Val Val Pro Thr Met Glu Ile Lys Val Asp

2660 2665 2670

His Thr Gly Glu Tyr Gly Asn Leu Val Thr Ile Gln Ser Phe Lys Ala

2675 2680 2685

Glu Phe Arg Leu Ala Gly Gly Val Asn Leu Pro Lys Ile Ile Asp Cys

2690 2695 2700

Val Gly Ser Asp Gly Lys Glu Arg Arg Gln Leu Val Lys Gly Arg Asp

2705 2710 2715 2720

Asp Leu Arg Gln Asp Ala Val Met Gln Gln Val Phe Gln Met Cys Asn

2725 2730 2735

Thr Leu Leu Gln Arg Asn Thr Glu Thr Arg Lys Arg Lys Leu Thr Ile

2740 2745 2750

Cys Thr Tyr Lys Val Val Pro Leu Ser Gln Arg Ser Gly Val Leu Glu

2755 2760 2765

90/172

Trp Cys Thr Gly Thr Val Pro Ile Gly Glu Phe Leu Val Asn Asn Glu

2770

2775

2780

Asp Gly Ala His Lys Arg Tyr Arg Pro Asn Asp Phe Ser Ala Phe Gln

2785

2790

2795

2800

Cys Gln Lys Lys Met Met Glu Val Gln Lys Lys Ser Phe Glu Glu Lys

2805

2810

2815

Tyr Glu Val Phe Met Asp Val Cys Gln Asn Phe Gln Pro Val Phe Arg

2820

2825

2830

Tyr Phe Cys Met Glu Lys Phe Leu Asp Pro Ala Ile Trp Phe Glu Lys

2835

2840

2845

Arg Leu Ala Tyr Thr Arg Ser Val Ala Thr Ser Ser Ile Val Gly Tyr

2850

2855

2860

Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Val Gln Asn Ile Leu Ile Asn Glu

2865

2870

2875

2880

Gln Ser Ala Glu Leu Val His Ile Asp Leu Gly Val Ala Phe Glu Gln

2885

2890

2895

Gly Lys Ile Leu Pro Thr Pro Glu Thr Val Pro Phe Arg Leu Thr Arg

91/172

2900

2905

2910

Asp Ile Val Asp Gly Met Gly Ile Thr Gly Val Glu Gly Val Phe Arg

2915

2920

2925

Arg Cys Cys Glu Lys Thr Met Glu Val Met Arg Asn Ser Gln Glu Thr

2930

2935

2940

Leu Leu Thr Ile Val Glu Val Leu Leu Tyr Asp Pro Leu Phe Asp Trp

2945

2950

2955

2960

Thr Met Asn Pro Leu Lys Ala Leu Tyr Leu Gln Gln Arg Pro Glu Asp

2965

2970

2975

Glu Thr Glu Leu His Pro Thr Leu Asn Ala Asp Asp Gln Glu Cys Lys

2980

2985

2990

Arg Asn Leu Ser Asp Ile Asp Gln Ser Phe Asp Lys Val Ala Glu Arg

2995

3000

3005

Val Leu Met Arg Leu Gln Glu Lys Leu Lys Gly Val Glu Glu Gly Thr

3010

3015

3020

Val Leu Ser Val Gly Gly Gln Val Asn Leu Leu Ile Gln Gln Ala Ile

3025

3030

3035

3040

Asp Pro Lys Asn Leu Ser Arg Leu

3045

<210> 21

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Met Ser Ala Ile Gln Ala Ala Thr

1

5

Lys Tyr Asn Phe His Gly Thr Ala Glu

20

25

Gly Asp Val Leu Thr Ile Val Ala Val

35

40

Lys Ala Lys Asn Lys Val Gly Arg Glu

50

55

Val Gln Lys Arg Glu Gly Val Lys

65

70

94/172

Lys Asn Asp Ala Thr Ala Gln Ala Phe Leu Ala Glu Ala Ser Val Met

225

230

235

240

Thr Gln Leu Arg His Ser Asn Leu Val Gln Leu Leu Gly Val Ile Val

245

250

255

Glu Glu Lys Gly Gly Leu Tyr Ile Val Thr Glu Tyr Met Ala Lys Gly

260

265

270

Ser Leu Val Asp Tyr Leu Arg Ser Arg Gly Arg Ser Val Leu Gly Gly

275

280

285

Asp Cys Leu Leu Lys Phe Ser Leu Asp Val Cys Glu Ala Met Glu Tyr

290

295

300

Leu Glu Gly Asn Asn Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val

305

310

315

320

Leu Val Ser Glu Asp Asn Val Ala Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Thr

325

330

335

Lys Glu Ala Ser Ser Thr Gln Asp Thr Gly Lys Leu Pro Val Lys Trp

340

345

350

Thr Ala Pro Glu Ala Leu Arg Glu Lys Lys Phe Ser Thr Lys Ser Asp

95/172

355

360

365

Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Tyr Ser Phe Gly Arg

370

375

380

Val Pro Tyr Pro Arg Ile Pro Leu Lys Asp Val Val Pro Arg Val Glu

385

390

395

400

Lys Gly Tyr Lys Met Asp Ala Pro Asp Gly Cys Pro Pro Ala Val Tyr

405

410

415

Glu Val Met Lys Asn Cys Trp His Leu Asp Ala Ala Met Arg Pro Ser

420

425

430

Phe Leu Gln Leu Arg Glu Gln Leu Glu His Ile Lys Thr His Glu Leu

435

440

445

His Leu

450

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 1142

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

96/172

&lt;400&gt; 22

Met Ala Phe Cys Ala Lys Met Arg Ser Ser Lys Lys Thr Glu Val Asn

1 5 10 15

Leu Glu Ala Pro Glu Pro Gly Val Glu Val Ile Phe Tyr Leu Ser Asp

20 25 30

Arg Glu Pro Leu Arg Leu Gly Ser Gly Glu Tyr Thr Ala Glu Glu Leu

35 40 45

Cys Ile Arg Ala Ala Gln Ala Cys Arg Ile Ser Pro Leu Cys His Asn

50 55 60

Leu Phe Ala Leu Tyr Asp Glu Asn Thr Lys Leu Trp Tyr Ala Pro Asn

65 70 75 80

Arg Thr Ile Thr Val Asp Asp Lys Met Ser Leu Arg Leu His Tyr Arg

85 90 95

Met Arg Phe Tyr Phe Thr Asn Trp His Gly Thr Asn Asp Asn Glu Gln

100 105 110

Ser Val Trp Arg His Ser Pro Lys Lys Gln Lys Asn Gly Tyr Glu Lys

115 120 125

Lys Lys Ile Pro Asp Ala Thr Pro Leu Leu Asp Ala Ser Ser Leu Glu

97/172

130

135

140

Tyr Leu Phe Ala Gln Gln Gly Tyr Asp Leu Val Lys Cys Leu Ala Pro

145

150

155

160

Ile Arg Asp Pro Lys Thr Glu Gln Asp Gly His Asp Ile Glu Asn Glu

165

170

175

Cys Leu Gly Met Ala Val Leu Ala Ile Ser His Tyr Ala Met Met Lys

180

185

190

Lys Met Gln Leu Pro Glu Leu Pro Lys Asp Ile Ser Tyr Lys Arg Tyr

195

200

205

Ile Pro Glu Thr Leu Asn Lys Ser Ile Arg Gln Arg Asn Leu Leu Thr

210

215

220

Arg Met Arg Ile Asn Asn Val Phe Lys Asp Phe Leu Lys Glu Phe Asn

225

230

235

240

Asn Lys Thr Ile Cys Asp Ser Ser Val Ser Thr His Asp Leu Lys Val

245

250

255

Lys Tyr Leu Ala Thr Leu Glu Thr Leu Thr Lys His Tyr Gly Ala Glu

260

265

270

98/172

Ile Phe Glu Thr Ser Met Leu Leu Ile Ser Ser Glu Asn Glu Met Asn

275 280 285

Trp Phe His Ser Asn Asp Gly Gly Asn Val Leu Tyr Tyr Glu Val Met

290 295 300

Val Thr Gly Asn Leu Gly Ile Gln Trp Arg His Lys Pro Asn Val Val

305 310 315 320

Ser Val Glu Lys Glu Lys Asn Lys Leu Lys Arg Lys Lys Leu Glu Asn

325 330 335

Lys Asp Lys Lys Asp Glu Glu Lys Asn Lys Ile Arg Glu Glu Trp Asn

340 345 350

Asn Phe Ser Phe Phe Pro Glu Ile Thr His Ile Val Ile Lys Glu Ser

355 360 365

Val Val Ser Ile Asn Lys Gln Asp Asn Lys Lys Met Glu Leu Lys Leu

370 375 380

Ser Ser His Glu Glu Ala Leu Ser Phe Val Ser Leu Val Asp Gly Tyr

385 390 395 400

Phe Arg Leu Thr Ala Asp Ala His His Tyr Leu Cys Thr Asp Val Ala

405 410 415

99/172

Pro Pro Leu Ile Val His Asn Ile Gln Asn Gly Cys His Gly Pro Ile

420

425

430

Cys Thr Glu Tyr Ala Ile Asn Lys Leu Arg Gln Glu Gly Ser Glu Glu

435

440

445

Gly Met Tyr Val Leu Arg Trp Ser Cys Thr Asp Phe Asp Asn Ile Leu

450

455

460

Met Thr Val Thr Cys Phe Glu Lys Ser Glu Gln Val Gln Gly Ala Gln

465

470

475

480

Lys Gln Phe Lys Asn Phe Gln Ile Glu Val Gln Lys Gly Arg Tyr Ser

485

490

495

Leu His Gly Ser Asp Arg Ser Phe Pro Ser Leu Gly Asp Leu Met Ser

500

505

510

His Leu Lys Lys Gln Ile Leu Arg Thr Asp Asn Ile Ser Phe Met Leu

515

520

525

Lys Arg Cys Cys Gln Pro Lys Pro Arg Glu Ile Ser Asn Leu Leu Val

530

535

540

Ala Thr Lys Lys Ala Gln Glu Trp Gln Pro Val Tyr Pro Met Ser Gln

100/172

545 550 555 560

Leu Ser Phe Asp Arg Ile Leu Lys Lys Asp Leu Val Gln Gly Glu His

565 570 575

Leu Gly Arg Gly Thr Arg Thr His Ile Tyr Ser Gly Thr Leu Met Asp

580 585 590

Tyr Lys Asp Asp Glu Gly Thr Ser Glu Glu Lys Lys Ile Lys Val Ile

595 600 605

Leu Lys Val Leu Asp Pro Ser His Arg Asp Ile Ser Leu Ala Phe Phe

610 615 620

Glu Ala Ala Ser Met Met Arg Gln Val Ser His Lys His Ile Val Tyr

625 630 635 640

Leu Tyr Gly Val Cys Val Arg Asp Val Glu Asn Ile Met Val Glu Glu

645 650 655

Phe Val Glu Gly Gly Pro Leu Asp Leu Phe Met His Arg Lys Ser Asp

660 665 670

Val Leu Thr Thr Pro Trp Lys Phe Lys Val Ala Lys Gln Leu Ala Ser

675 680 685

101/172

Ala Leu Ser Tyr Leu Glu Asp Lys Asp Leu Val His Gly Asn Val Cys

690 695 700

Thr Lys Asn Leu Leu Leu Ala Arg Glu Gly Ile Asp Ser Glu Cys Gly

705 710 715 720

Pro Phe Ile Lys Leu Ser Asp Pro Gly Ile Pro Ile Thr Val Leu Ser

725 730 735

Arg Gln Glu Cys Ile Glu Arg Ile Pro Trp Ile Ala Pro Glu Cys Val

740 745 750

Glu Asp Ser Lys Asn Leu Ser Val Ala Ala Asp Lys Trp Ser Phe Gly

755 760 765

Thr Thr Leu Trp Glu Ile Cys Tyr Asn Gly Glu Ile Pro Leu Lys Asp

770 775 780

Lys Thr Leu Ile Glu Lys Glu Arg Phe Tyr Glu Ser Arg Cys Arg Pro

785 790 795 800

Val Thr Pro Ser Cys Lys Glu Leu Ala Asp Leu Met Thr Arg Cys Met

805 810 815

Asn Tyr Asp Pro Asn Gln Arg Pro Phe Phe Arg Ala Ile Met Arg Asp

820 825 830

102/172

Ile Asn Lys Leu Glu Glu Gln Asn Pro Asp Ile Val Ser Arg Lys Lys

835 840 845

Asn Gln Pro Thr Glu Val Asp Pro Thr His Phe Glu Lys Arg Phe Leu

850 855 860

Lys Arg Ile Arg Asp Leu Gly Glu Gly His Phe Gly Lys Val Glu Leu

865 870 875 880

Cys Arg Tyr Asp Pro Glu Asp Asn Thr Gly Glu Gln Val Ala Val Lys

885 890 895

Ser Leu Lys Pro Glu Ser Gly Gly Asn His Ile Ala Asp Leu Lys Lys

900 905 910

Glu Ile Glu Ile Leu Arg Asn Leu Tyr His Glu Asn Ile Val Lys Tyr

915 920 925

Lys Gly Ile Cys Thr Glu Asp Gly Gly Asn Gly Ile Lys Leu Ile Met

930 935 940

Glu Phe Leu Pro Ser Gly Ser Leu Lys Glu Tyr Leu Pro Lys Asn Lys

945 950 955 960

Asn Lys Ile Asn Leu Lys Gln Gln Leu Lys Tyr Ala Val Gln Ile Cys

103/172

965

970

975

Lys Gly Met Asp Tyr Leu Gly Ser Arg Gln Tyr Val His Arg Asp Leu

980

985

990

Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Glu Ser Glu His Gln Val Lys Ile Gly

995

1000

1005

Asp Phe Gly Leu Thr Lys Ala Ile Glu Thr Asp Lys Glu Tyr Tyr Thr

1010

1015

1020

Val Lys Asp Asp Arg Asp Ser Pro Val Phe Trp Tyr Ala Pro Glu Cys

1025

1030

1035

1040

Leu Met Gln Ser Lys Phe Tyr Ile Ala Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly

1045

1050

1055

Val Thr Leu His Glu Leu Leu Thr Tyr Cys Asp Ser Asp Ser Ser Pro

1060

1065

1070

Met Ala Leu Phe Leu Lys Met Ile Gly Pro Thr His Gly Gln Met Thr

1075

1080

1085

Val Thr Arg Leu Val Asn Thr Leu Lys Glu Gly Lys Arg Leu Pro Cys

1090

1095

1100

104/172

Pro Pro Asn Cys Pro Asp Glu Val Tyr Gln Leu Met Arg Lys Cys Trp

1105

1110

1115

1120

Glu Phe Gln Pro Ser Asn Arg Thr Ser Phe Gln Asn Leu Ile Glu Gly

1125

1130

1135

Phe Glu Ala Leu Leu Lys

1140

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 1338

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 23

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser

1

5

10

15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro

20

25

30

Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr

35

40

45

Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro

105/172

50

55

60

Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala

65

70

75

80

Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr

85

90

95

Ala Gln Ala Asn His Thr Gly Phe Tyr Ser Cys Lys Tyr Leu Ala Val

100

105

110

Pro Thr Ser Lys Lys Lys Glu Thr Glu Ser Ala Ile Tyr Ile Phe Ile

115

120

125

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu

130

135

140

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val

145

150

155

160

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr

165

170

175

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe

180

185

190

106/172

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu

195

200

205

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg

210

215

220

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val

225

230

235

240

Lys Leu Leu Arg Gly His Thr Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Thr Thr

245

250

255

Pro Leu Asn Thr Arg Val Gln Met Thr Trp Ser Tyr Pro Asp Glu Lys

260

265

270

Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His

275

280

285

Ala Asn Ile Phe Tyr Ser Val Leu Thr Ile Asp Lys Met Gln Asn Lys

290

295

300

Asp Lys Gly Leu Tyr Thr Cys Arg Val Arg Ser Gly Pro Ser Phe Lys

305

310

315

320

Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val

325

330

335

107/172

Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser

340 345 350

Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val

355 360 365

Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu

370 375 380

Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala

385 390 395 400

Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys

405 410 415

Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu

420 425 430

Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser

435 440 445

Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile

450 455 460

Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys

108/172

465 470 475 480

Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser

485 490 495

Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile

500 505 510

Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg

515 520 525

Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val

530 535 540

Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His

545 550 555 560

Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser

565 570 575

Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu

580 585 590

Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys

595 600 605

109/172

Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met

610

615

620

Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn

625

630

635

640

Val Tyr Thr Gly Glu Glu Ile Leu Gln Lys Lys Glu Ile Thr Ile Arg

645

650

655

Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val

660

665

670

Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro

675

680

685

Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu

690

695

700

Pro Gly Ile Ile Leu Gly Pro Gly Ser Ser Thr Leu Phe Ile Glu Arg

705

710

715

720

Val Thr Glu Glu Asp Glu Gly Val Tyr His Cys Lys Ala Thr Asn Gln

725

730

735

Lys Gly Ser Val Glu Ser Ser Ala Tyr Leu Thr Val Gln Gly Thr Ser

740

745

750

110/172

Asp Lys Ser Asn Leu Glu Leu Ile Thr Leu Thr Cys Thr Cys Val Ala

755

760

765

Ala Thr Leu Phe Trp Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ile Arg Lys Met Lys

770

775

780

Arg Ser Ser Ser Glu Ile Lys Thr Asp Tyr Leu Ser Ile Ile Met Asp

785

790

795

800

Pro Asp Glu Val Pro Leu Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp

805

810

815

Ala Ser Lys Trp Glu Phe Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys Ser

820

825

830

Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe Gly

835

840

845

Ile Lys Lys Ser Pro Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys

850

855

860

Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu Lys

865

870

875

880

Ile Leu Thr His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly

111/172

885

890

895

Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr Cys

900

905

910

Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Tyr Leu Lys Ser Lys Arg Asp Leu Phe

915

920

925

Phe Leu Asn Lys Asp Ala Ala Leu His Met Glu Pro Lys Lys Glu Lys

930

935

940

Met Glu Pro Gly Leu Glu Gln Gly Lys Lys Pro Arg Leu Asp Ser Val

945

950

955

960

Thr Ser Ser Glu Ser Phe Ala Ser Ser Gly Phe Gln Glu Asp Lys Ser

965

970

975

Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Asp Ser Asp Gly Phe Tyr Lys Glu

980

985

990

Pro Ile Thr Met Glu Asp Leu Ile Ser Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg

995

1000

1005

Gly Met Glu Phe Leu Ser Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala

1010

1015

1020

112/172

Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Asn Asn Val Val Lys Ile Cys Asp

1025 1030 1035 1040

Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asn Pro Asp Tyr Val Arg Lys

1045 1050 1055

Gly Asp Thr Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe

1060 1065 1070

Asp Lys Ile Tyr Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Leu

1075 1080 1085

Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val Gln

1090 1095 1100

Met Asp Glu Asp Phe Cys Ser Arg Leu Arg Glu Gly Met Arg Met Arg

1105 1110 1115 1120

Ala Pro Glu Tyr Ser Thr Pro Glu Ile Tyr Gln Ile Met Leu Asp Cys

1125 1130 1135

Trp His Arg Asp Pro Lys Glu Arg Pro Arg Phe Ala Glu Leu Val Glu

1140 1145 1150

Lys Leu Gly Asp Leu Leu Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp Gly Lys Asp

1155 1160 1165

113/172

Tyr Ile Pro Ile Asn Ala Ile Leu Thr Gly Asn Ser Gly Phe Thr Tyr

1170 1175 1180

Ser Thr Pro Ala Phe Ser Glu Asp Phe Phe Lys Glu Ser Ile Ser Ala

1185 1190 1195 1200

Pro Lys Phe Asn Ser Gly Ser Ser Asp Asp Val Arg Tyr Val Asn Ala

1205 1210 1215

Phe Lys Phe Met Ser Leu Glu Arg Ile Lys Thr Phe Glu Glu Leu Leu

1220 1225 1230

Pro Asn Ala Thr Ser Met Phe Asp Asp Tyr Gln Gly Asp Ser Ser Thr

1235 1240 1245

Leu Leu Ala Ser Pro Met Leu Lys Arg Phe Thr Trp Thr Asp Ser Lys

1250 1255 1260

Pro Lys Ala Ser Leu Lys Ile Asp Leu Arg Val Thr Ser Lys Ser Lys

1265 1270 1275 1280

Glu Ser Gly Leu Ser Asp Val Ser Arg Pro Ser Phe Cys His Ser Ser

1285 1290 1295

Cys Gly His Val Ser Glu Gly Lys Arg Arg Phe Thr Tyr Asp His Ala

114/172

1300

1305

1310

Glu Leu Glu Arg Lys Ile Ala Cys Cys Ser Pro Pro Pro Asp Tyr Asn

1315

1320

1325

Ser Val Val Leu Tyr Ser Thr Pro Pro Ile

1330

1335

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 309

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 24

Met Asp Glu Lys Val Phe Thr Lys Glu Leu Asp Gln Trp Ile Glu Gln

1

5

10

15

Leu Asn Glu Cys Lys Gln Leu Ser Glu Ser Gln Val Lys Ser Leu Cys

20

25

30

Glu Lys Ala Lys Glu Ile Leu Thr Lys Glu Ser Asn Val Gln Glu Val

35

40

45

Arg Cys Pro Val Thr Val Cys Gly Asp Val His Gly Gln Phe His Asp

50

55

60

115/172

Leu Met Glu Leu Phe Arg Ile Gly Gly Lys Ser Pro Asp Thr Asn Tyr

65 70 75 80

Leu Phe Met Gly Asp Tyr Val Asp Arg Gly Tyr Tyr Ser Val Glu Thr

85 90 95

Val Thr Leu Leu Val Ala Leu Lys Val Arg Tyr Arg Glu Arg Ile Thr

100 105 110

Ile Leu Arg Gly Asn His Glu Ser Arg Gln Ile Thr Gln Val Tyr Gly

115 120 125

Phe Tyr Asp Glu Cys Leu Arg Lys Tyr Gly Asn Ala Asn Val Trp Lys

130 135 140

Tyr Phe Thr Asp Leu Phe Asp Tyr Leu Pro Leu Thr Ala Leu Val Asp

145 150 155 160

Gly Gln Ile Phe Cys Leu His Gly Gly Leu Ser Pro Ser Ile Asp Thr

165 170 175

Leu Asp His Ile Arg Ala Leu Asp Arg Leu Gln Glu Val Pro His Glu

180 185 190

Gly Pro Met Cys Asp Leu Leu Trp Ser Asp Pro Asp Asp Arg Gly Gly

116/172

195 200 205

Trp Gly Ile Ser Pro Arg Gly Ala Gly Tyr Thr Phe Gly Gln Asp Ile

210 215 220

Ser Glu Thr Phe Asn His Ala Asn Gly Leu Thr Leu Val Ser Arg Ala

225 230 235 240

His Gln Leu Val Met Glu Gly Tyr Asn Trp Cys His Asp Arg Asn Val

245 250 255

Val Thr Ile Phe Ser Ala Pro Asn Tyr Cys Tyr Arg Cys Gly Asn Gln

260 265 270

Ala Ala Ile Met Glu Leu Asp Asp Thr Leu Lys Tyr Ser Phe Leu Gln

275 280 285

Phe Asp Pro Ala Pro Arg Arg Gly Glu Pro His Val Thr Arg Arg Thr

290 295 300

Pro Asp Tyr Phe Leu

305

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 394

117/172

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 25

Met Val Thr Met Glu Glu Leu Arg Glu Met Asp Cys Ser Val Leu Lys

1

5

10

15

Arg Leu Met Asn Arg Asp Glu Asn Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ser Gly

20

25

30

Ser His Gly Thr Leu Gly Leu Pro Ser Gly Gly Lys Cys Leu Leu Leu

35

40

45

Asp Cys Arg Pro Phe Leu Ala His Ser Ala Gly Tyr Ile Leu Gly Ser

50

55

60

Val Asn Val Arg Cys Asn Thr Ile Val Arg Arg Arg Ala Lys Gly Ser

65

70

75

80

Val Ser Leu Glu Gln Ile Leu Pro Ala Glu Glu Glu Val Arg Ala Arg

85

90

95

Leu Arg Ser Gly Leu Tyr Ser Ala Val Ile Val Tyr Asp Glu Gly Ser

100

105

110

Pro Arg Ala Glu Ser Leu Arg Glu Asp Ser Thr Val Ser Leu Val Val

118/172

115

120

125

Gln Ala Leu Arg Arg\*Asn Ala Glu Arg Thr Asp Ile Cys Leu Leu Lys

130

135

140

Gly Gly Tyr Glu Arg Phe Ser Ser Glu Tyr Pro Glu Phe Cys Ser Lys

145

150

155

160

Thr Lys Ala Leu Ala Ala Ile Pro Pro Pro Val Pro Pro Ser Ala Thr

165

170

175

Glu Pro Leu Asp Leu Gly Cys Ser Ser Cys Gly Thr Pro Leu His Asp

180

185

190

Gln Gly Gly Pro Val Glu Ile Leu Pro Phe Leu Tyr Leu Gly Ser Ala

195

200

205

Tyr His Ala Ala Arg Arg Asp Met Leu Asp Ala Leu Gly Ile Thr Ala

210

215

220

Leu Leu Asn Val Ser Ser Asp Cys Pro Asn His Phe Glu Gly His Tyr

225

230

235

240

Gln Tyr Lys Cys Ile Pro Val Glu Asp Asn His Lys Ala Asp Ile Ser

245

250

255

119/172

Ser Trp Phe Met Glu Ala Ile Glu Tyr Ile Asp Ala Val Lys Asp Cys

260

265

270

Arg Gly Arg Val Leu Val His Cys Gln Ala Gly Ile Ser Arg Ser Ala

275

280

285

Thr Ile Cys Leu Ala Tyr Leu Met Met Lys Lys Arg Val Arg Leu Glu

290

295

300

Glu Ala Phe Glu Phe Val Lys Gln Arg Arg Ser Ile Ile Ser Pro Asn

305

310

315

320

Phe Ser Phe Met Gly Gln Leu Leu Gln Phe Glu Ser Gln Val Leu Ala

325

330

335

Thr Ser Cys Ala Ala Glu Ala Ala Ser Pro Ser Gly Pro Leu Arg Glu

340

345

350

Arg Gly Lys Thr Pro Ala Thr Pro Thr Ser Gln Phe Val Phe Ser Phe

355

360

365

Pro Val Ser Val Gly Val His Ser Ala Pro Ser Ser Leu Pro Tyr Leu

370

375

380

His Ser Pro Ile Thr Thr Ser Pro Ser Cys

385

390

120/172

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 185

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 26

Met Ser Gly Ser Phe Glu Leu Ser Val Gln Asp Leu Asn Asp Leu Leu

1

5

10

15

Ser Asp Gly Ser Gly Cys Tyr Ser Leu Pro Ser Gln Pro Cys Asn Glu

20

25

30

Val Thr Pro Arg Ile Tyr Val Gly Asn Ala Ser Val Ala Gln Asp Ile

35

40

45

Pro Lys Leu Gln Lys Leu Gly Ile Thr His Val Leu Asn Ala Ala Glu

50

55

60

Gly Arg Ser Phe Met His Val Asn Thr Asn Ala Asn Phe Tyr Lys Asp

65

70

75

80

Ser Gly Ile Thr Tyr Leu Gly Ile Lys Ala Asn Asp Thr Gln Glu Phe

85

90

95

121/172

Asn Leu Ser Ala Tyr Phe Glu Arg Ala Ala Asp Phe Ile Asp Gln Ala

100

105

110

Leu Ala Gln Lys Asn Gly Arg Val Leu Val His Cys Arg Glu Gly Tyr

115

120

125

Ser Arg Ser Pro Thr Leu Val Ile Ala Tyr Leu Met Met Arg Gln Lys

130

135

140

Met Asp Val Lys Ser Ala Leu Ser Ile Val Arg Gln Asn Arg Glu Ile

145

150

155

160

Gly Pro Asn Asp Gly Phe Leu Ala Gln Leu Cys Gln Leu Asn Asp Arg

165

170

175

Leu Ala Lys Glu Gly Lys Leu Lys Pro

180

185

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 27

Met Arg Arg Ala Val Cys Phe Pro Ala Leu Cys-Leu-Leu-Asn-Leu-

122/172

1 5 10 15

His Ala Ala Gly Cys Phe Ser Gly Asn Asn Asp His Phe Leu Ala Ile

20 25 30

Asn Gln Lys Lys Ser Gly Lys Pro Val Phe Ile Tyr Lys His Ser Gln

35 40 45

Asp Ile Glu Lys Ser Leu Asp Ile Ala Pro Gln Lys Ile Tyr Arg His

50 55 60

Ser Tyr His Ser Ser Ser Glu Ala Gln Val Ser Lys Arg His Gln Ile

65 70 75 80

Val Asn Ser Ala Phe Pro Arg Pro Ala Tyr Asp Pro Ser Leu Asn Leu

85 90 95

Leu Ala Met Asp Gly Gln Asp Leu Glu Val Glu Asn Leu Pro Ile Pro

100 105 110

Ala Ala Asn Val Ile Val Val Thr Leu Gln Met Asp Val Asn Lys Leu

115 120 125

Asn Ile Thr Leu Leu Arg Ile Phe Arg Gln Gly Val Ala Ala Leu

130 135 140

123/172

Gly Leu Leu Pro Gln Gln Val His Ile Asn Arg Leu Ile Gly Lys Lys

145 150 155 160

Asn Ser Ile Glu Leu Phe Val Ser Pro Ile Asn Arg Lys Thr Gly Ile

165 170 175

Ser Asp Ala Leu Pro Ser Glu Glu Val Leu Arg Ser Leu Asn Ile Asn

180 185 190

Val Leu His Gln Ser Leu Ser Gln Phe Gly Ile Thr Glu Val Ser Pro

195 200 205

Glu Lys Asn Val Leu Gln Gly Gln His Glu Ala Asp Lys Ile Trp Ser

210 215 220

Lys Glu Gly Phe Tyr Ala Val Val Ile Phe Leu Ser Ile Phe Val Ile

225 230 235 240

Ile Val Thr Cys Leu Met Ile Leu Tyr Arg Leu Lys Glu Arg Phe Gln

245 250 255

Leu Ser Leu Arg Gln Asp Lys Glu Lys Asn Gln Glu Ile His Leu Ser

260 265 270

Pro Ile Thr Leu Gln Pro Ala Leu Ser Glu Ala Lys Thr Val His Ser

275 280 285

124/172

Met Val Gln Pro Glu Gln Ala Pro Lys Val Leu Asn Val Val Val Asp

290 295 300

Pro Gln Gly Arg Gly Ala Pro Glu Ile Arg Ala Thr Thr Ala Thr Ser

305 310 315 320

Val Cys Pro Ser Pro Phe Lys Met Lys Pro Ile Gly Leu Gln Glu Arg

325 330 335

Arg Gly Ser Asn Val Ser Leu Thr Leu Asp Met Ser Ser Leu Gly Asn

340 345 350

Ile Glu Pro Phe Val Ser Ile Pro Thr Pro Arg Glu Lys Val Ala Met

355 360 365

Glu Tyr Leu Gln Ser Ala Ser Arg Ile Leu Thr Arg Ser Gln Leu Arg

370 375 380

Asp Val Val Ala Ser Ser His Leu Leu Gln Ser Glu Phe Met Glu Ile

385 390 395 400

Pro Met Asn Phe Val Asp Pro Lys Glu Ile Asp Ile Pro Arg His Gly

405 410 415

Thr Lys Asn Arg Tyr Lys Thr Ile Leu Pro Asn Pro Leu Ser Arg Val

125/172

420 425 430

Cys Leu Arg Pro Lys Asn Val Thr Asp Ser Leu Ser Thr Tyr Ile Asn

435 440 445

Ala Asn Tyr Ile Arg Gly Tyr Ser Gly Lys Glu Lys Ala Phe Ile Ala

450 455 460

Thr Gln Gly Pro Met Ile Asn Thr Val Asp Asp Phe Trp Gln Met Val

465 470 475 480

Trp Gln Glu Asp Ser Pro Val Ile Val Met Ile Thr Lys Leu Lys Glu

485 490 495

Lys Asn Glu Lys Cys Val Leu Tyr Trp Pro Glu Lys Arg Gly Ile Tyr

500 505 510

Gly Lys Val Glu Val Leu Val Ile Ser Val Asn Glu Cys Asp Asn Tyr

515 520 525

Thr Ile Arg Asn Leu Val Leu Lys Gln Gly Ser His Thr Gln His Val

530 535 540

Lys His Tyr Trp Tyr Thr Ser Trp Pro Asp His Lys Thr Pro Asp Ser

545 550 555 560

126/172

Ala Gln Pro Leu Leu Gln Leu Met Leu Asp Val Glu Glu Asp Arg Leu

565

570

575

Ala Ser Gln Gly Arg Gly Pro Val Val Val His Cys Ser Ala Gly Ile

580

585

590

Gly Arg Thr Gly Cys Phe Ile Ala Thr Ser Ile Gly Cys Gln Gln Leu

595

600

605

Lys Glu Glu Gly Val Val Asp Ala Leu Ser Ile Val Cys Gln Leu Arg

610

615

620

Met Asp Arg Gly Gly Met Val Gln Thr Ser Glu Gln Tyr Glu Phe Val

625

630

635

640

His His Ala Leu Cys Leu Tyr Glu Ser Arg Leu Ser Ala Glu Thr Val

645

650

655

Gln

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 537

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

127/172

&lt;400&gt; 28

Glu Arg Leu Leu Gly Arg Pro Gln Pro Ile Val Met Glu Ala Leu Asp

1 5 10 15

Glu Ala Glu Gly Leu Gln Asp Ser Gln Arg Glu Met Pro Pro Pro Pro

20 25 30

Pro Pro Ser Pro Pro Ser Asp Pro Ala Gln Lys Pro Pro Pro Arg Gly

35 40 45

Ala Gly Ser His Ser Leu Thr Val Arg Ser Ser Leu Cys Leu Phe Ala

50 55 60

Ala Ser Gln Phe Leu Leu Ala Cys Gly Val Leu Trp Phe Ser Gly Tyr

65 70 75 80

Gly His Met Trp Ser Gln Asn Ala Thr Asn Leu Val Ser Ser Leu Leu

85 90 95

Thr Leu Leu Lys Gln Leu Glu Pro Thr Ser Trp Leu Asp Ser Gly Thr

100 105 110

Trp Gly Val Pro Gly Leu Leu Leu Val Phe Leu Ser Val Gly Leu Val

115 120 125

128/172

Leu Val Thr Thr Leu Val Trp His Leu Leu Arg Thr Pro Pro Glu Pro

130

135

140

Pro Thr Pro Leu Pro Pro Glu Asp Arg Arg Gln Ser Val Ser Arg Gln

145

150

155

160

Pro Ser Phe Thr Tyr Ser Glu Trp Met Glu Glu Lys Ile Glu Asp Asp

165

170

175

Phe Leu Asp Leu Asp Pro Val Pro Glu Thr Pro Val Phe Asp Cys Val

180

185

190

Met Asp Ile Lys Pro Glu Ala Asp Pro Thr Ser Leu Thr Val Lys Ser

195

200

205

Met Gly Leu Gln Glu Arg Arg Gly Ser Asn Val Ser Leu Thr Leu Asp

210

215

220

Met Cys Thr Pro Gly Cys Asn Glu Glu Gly Phe Gly Tyr Leu Met Ser

225

230

235

240

Pro Arg Glu Glu Ser Ala Arg Glu Tyr Leu Leu Ser Ala Ser Arg Val

245

250

255

Leu Gln Ala Glu Glu Leu His Glu Lys Ala Leu Asp Pro Phe Leu Leu

260

265

270

129/172

Gln Ala Glu Phe Phe Glu Ile Pro Met Asn Phe Val Val Pro Lys Glu

275 280 285

Tyr Asp Ile Pro Gly Arg Cys Arg Lys Asn Arg Tyr Lys Thr Ile Leu

290 295 300

Pro Asn Pro His Ser Arg Val Cys Leu Thr Ser Pro Asp Pro Asp Asp

305 310 315 320

Pro Leu Ser Ser Tyr Ile Asn Ala Asn Tyr Ile Arg Gly Tyr Gly Gly

325 330 335

Glu Glu Lys Val Tyr Ile Ala Thr Gln Gly Pro Ile Val Ser Thr Val

340 345 350

Ala Asp Phe Trp Arg Met Val Trp Gln Glu His Thr Pro Ile Ile Val

355 360 365

Met Ile Thr Asn Ile Glu Glu Met Asn Glu Lys Cys Thr Glu Tyr Trp

370 375 380

Pro Glu Glu Gln Val Ala Tyr Asp Gly Val Glu Ile Thr Val Gln Lys

385 390 395 400

Val Ile His Thr Glu Asp Tyr Arg Leu Arg Leu Ile Ser Leu Lys Ser

130/172

405

410

415

Gly Thr Glu Glu Arg Gly Leu Lys His Tyr Trp Phe Thr Ser Trp Pro

420

425

430

Asp Gln Lys Thr Pro Asp Arg Ala Pro Pro Leu Leu His Leu Val Arg

435

440

445

Glu Val Glu Glu Ala Ala Gln Gln Glu Gly Pro His Cys Ala Pro Ile

450

455

460

Ile Val His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg Thr Gly Cys Phe Ile Ala

465

470

475

480

Thr Ser Ile Cys Cys Gln Gln Leu Arg Gln Glu Gly Val Val Asp Ile

485

490

495

Leu Lys Thr Thr Cys Gln Leu Arg Gln Asp Arg Gly Gly Met Ile Gln

500

505

510

His Cys Glu Gln Tyr Gln Phe Val His His Val Met Ser Leu Tyr Glu

515

520

525

Lys Gln Leu Ser His Gln Ser Pro Glu

530

535

131/172

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 403

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 29

Met Thr Ala Ile Ile Lys Glu Ile Val Ser Arg Asn Lys Arg Arg Tyr

1

5

10

15

Gln Glu Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Pro Asn Ile

20

25

30

Ile Ala Met Gly Phe Pro Ala Glu Arg Leu Glu Gly Val Tyr Arg Asn

35

40

45

Asn Ile Asp Asp Val Val Arg Phe Leu Asp Ser Lys His Lys Asn His

50

55

60

Tyr Lys Ile Tyr Asn Leu Cys Ala Glu Arg His Tyr Asp Thr Ala Lys

65

70

75

80

Phe Asn Cys Arg Val Ala Gln Tyr Pro Phe Glu Asp His Asn Pro Pro

85

90

95

Gln-Leu-Glu-Leu-Ile-Lys-Pro-Phe-Cys-Glu-Asp-Leu-Asp-Gln-Trp-Leu

132/172

100

105

110

Ser Glu Asp Asp Asn His Val Ala Ala Ile His Cys Lys Ala Gly Lys

115

120

125

Gly Arg Thr Gly Val Met Ile Cys Ala Tyr Leu Leu His Arg Gly Lys

130

135

140

Phe Leu Lys Ala Gln Glu Ala Leu Asp Phe Tyr Gly Glu Val Arg Thr

145

150

155

160

Arg Asp Lys Lys Gly Val Thr Ile Pro Ser Gln Arg Arg Tyr Val Tyr

165

170

175

Tyr Tyr Ser Tyr Leu Leu Lys Asn His Leu Asp Tyr Arg Pro Val Ala

180

185

190

Leu Leu Phe His Lys Met Met Phe Glu Thr Ile Pro Met Phe Ser Gly

195

200

205

Gly Thr Cys Asn Pro Gln Phe Val Val Cys Gln Leu Lys Val Lys Ile

210

215

220

Tyr Ser Ser Asn Ser Gly Pro Thr Arg Arg Glu Asp Lys Phe Met Tyr

225

230

235

240

133/172

Phe Glu Phe Pro Gln Pro Leu Pro Val Cys Gly Asp Ile Lys Val Glu

245

250

255

Phe Phe His Lys Gln Asn Lys Met Leu Lys Lys Asp Lys Met Phe His

260

265

270

Phe Trp Val Asn Thr Phe Phe Ile Pro Gly Pro Glu Glu Thr Ser Glu

275

280

285

Lys Val Glu Asn Gly Ser Leu Cys Asp Gln Glu Ile Asp Ser Ile Cys

290

295

300

Ser Ile Glu Arg Ala Asp Asn Asp Lys Glu Tyr Leu Val Leu Thr Leu

305

310

315

320

Thr Lys Asn Asp Leu Asp Lys Ala Asn Lys Asp Lys Ala Asn Arg Tyr

325

330

335

Phe Ser Pro Asn Phe Lys Val Lys Leu Tyr Phe Thr Lys Thr Val Glu

340

345

350

Glu Pro Ser Asn Pro Glu Ala Ser Ser Ser Thr Ser Val Thr Pro Asp

355

360

365

Val Ser Asp Asn Glu Pro Asp His Tyr Arg Tyr Ser Asp Thr Thr Asp

370

375

380

134/172

Ser Asp Pro Glu Asn Glu Pro Phe Asp Glu Asp Gln His Thr Gln Ile

385 390 395 400

Thr Lys Val

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 447

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 30

Met Arg Ser Ser Thr Leu Gln Asp Pro Arg Arg Arg Asp Pro Gln Asp

1 5 10 15

Asp Val Tyr Val Asp Ile Thr Asp Arg Leu Arg Phe Ala Ile Leu Tyr

20 25 30

Ser Arg Pro Lys Ser Ala Ser Asn Val His Tyr Phe Ser Ile Asp Asn

35 40 45

Glu Leu Glu Tyr Glu Asn Phe Ser Glu Asp Phe Gly Pro Leu Asn Leu

50 55 60

135/172

Ala Met Val Tyr Arg Tyr Cys Cys Lys Ile Asn Lys Lys Leu Lys Ser

65

70

75

80

Ile Thr Met Leu Arg Lys Lys Ile Val His Phe Thr Gly Ser Asp Gln

85

90

95

Arg Lys Gln Ala Asn Ala Ala Phe Leu Val Gly Cys Tyr Met Val Ile

100

105

110

Tyr Leu Gly Arg Thr Pro Glu Ala Ala Tyr Arg Ile Leu Ile Phe Gly

115

120

125

Asp Thr Pro Tyr Ile Pro Phe Arg Asp Ala Ala Tyr Gly Ser Cys Asn

130

135

140

Phe Tyr Ile Thr Leu Leu Asp Cys Phe His Ala Val Lys Lys Ala Met

145

150

155

160

Gln Tyr Gly Phe Leu Asn Phe Asn Ser Phe Asn Leu Asp Glu Tyr Glu

165

170

175

His Tyr Glu Lys Ala Glu Asn Gly Asp Leu Asn Trp Ile Ile Pro Asp

180

185

190

Arg Phe Ile Ala Phe Cys Gly Pro His Ser Arg Ala Arg Leu Glu Ser

195

200

205

136/172

Gly Tyr His Gln His Ser Pro Glu Thr Tyr Ile Gln Tyr Phe Lys Asn

210 215 220

His Asn Val Thr Thr Ile Ile Arg Leu Asn Lys Arg Met Tyr Asp Ala

225 230 235 240

Lys Arg Phe Thr Asp Ala Gly Phe Asp His His Asp Leu Phe Phe Ala

245 250 255

Asp Gly Ser Thr Pro Thr Asp Ala Ile Val Lys Arg Phe Leu Asp Ile

260 265 270

Cys Glu Asn Ala Glu Gly Ala Ile Ala Val His Cys Lys Ala Gly Leu

275 280 285

Gly Arg Thr Gly Thr Leu Ile Ala Cys Tyr Ile Met Lys His Tyr Arg

290 295 300

Met Thr Ala Ala Glu Thr Ile Ala Trp Val Arg Ile Cys Arg Pro Gly

305 310 315 320

Leu Val Ile Gly Pro Gln Gln Gln Phe Leu Val Met Lys Gln Thr Ser

325 330 335

Leu Trp Leu Glu Gly Asp Tyr Phe Arg Gln Arg Leu Lys Gly Gln Glu

137/172

340

345

350

Asn Gly Gln His Arg Ala Ala Phe Ser Lys Leu Leu Ser Gly Val Asp

355

360

365

Asp Ile Ser Ile Asn Gly Val Glu Asn Gln Asp Gln Gln Glu Pro Lys

370

375

380

Pro Tyr Ser Asp Asp Asp Glu Ile Asn Gly Val Thr Gln Gly Asp Arg

385

390

395

400

Ser Arg Ala Leu Lys Arg Arg Arg Gln Ser Lys Thr Asn Asp Ile Leu

405

410

415

Leu Pro Ser Pro Leu Ala Val Leu Thr Phe Thr Leu Cys Ser Val Val

420

425

430

Ile Trp Trp Ile Val Cys Asp Tyr Ile Leu Pro Ile Leu Leu Phe

435

440

445

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 340

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

138/172

&lt;400&gt; 31

Met Leu Glu Ala Pro Gly Pro Ser Asp Gly Cys Glu Leu Ser Asn Pro

1 5 10 15

Ser Ala Ser Arg Val Ser Cys Ala Gly Gln Met Leu Glu Val Gln Pro

20 25 30

Gly Leu Tyr Phe Gly Gly Ala Ala Ala Val Ala Glu Pro Asp His Leu

35 40 45

Arg Glu Ala Gly Ile Thr Ala Val Leu Thr Val Asp Ser Glu Glu Pro

50 55 60

Ser Phe Lys Ala Gly Pro Gly Val Glu Asp Leu Trp Arg Leu Phe Val

65 70 75 80

Pro Ala Leu Asp Lys Pro Glu Thr Asp Leu Leu Ser His Leu Asp Arg

85 90 95

Cys Val Ala Phe Ile Gly Gln Ala Arg Ala Glu Gly Arg Ala Val Leu

100 105 110

Val His Cys His Ala Gly Val Ser Arg Ser Val Ala Ile Ile Thr Ala

115 120 125

Phe Leu Met Lys Thr Asp Gln Leu Pro Phe Glu Lys Ala Tyr Glu Lys

139/172

130 135 140

Leu Gln Ile Leu Lys Pro Glu Ala Lys Met Asn Glu Gly Phe Glu Trp

145 150 155 160

Gln Leu Lys Leu Tyr Gln Ala Met Gly Tyr Glu Val Asp Thr Ser Ser

165 170 175

Ala Ile Tyr Lys Gln Tyr Arg Leu Gln Lys Val Thr Glu Lys Tyr Pro

180 185 190

Glu Leu Gln Asn Leu Pro Gln Glu Leu Phe Ala Val Asp Pro Thr Thr

195 200 205

Val Ser Gln Gly Leu Lys Asp Glu Val Leu Tyr Lys Cys Arg Lys Cys

210 215 220

Arg Arg Ser Leu Phe Arg Ser Ser Ser Ile Leu Asp His Arg Glu Gly

225 230 235 240

Ser Gly Pro Ile Ala Phe Ala His Lys Arg Met Thr Pro Ser Ser Met

245 250 255

Leu Thr Thr Gly Arg Gln Ala Gln Cys Thr Ser Tyr Phe Ile Glu Pro

260 265 270

140/172

Val Gln Trp Met Glu Ser Ala Leu Leu Gly Val Met Asp Gly Gln Leu

275

280

285

Leu Cys Pro Lys Cys Ser Ala Lys Leu Gly Ser Phe Asn Trp Tyr Gly

290

295

300

Glu Gln Cys Ser Cys Gly Arg Trp Ile Thr Pro Ala Phe Gln Ile His

305

310

315

320

Lys Asn Arg Val Asp Glu Met Lys Ile Leu Pro Val Leu Gly Ser Gln

325

330

335

Thr Gly Lys Ile

340

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 150

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 32

Met Gly Val Gln Pro Pro Asn Phe Ser Trp Val Leu Pro Gly Arg Leu

1

5

10

15

Ala Gly Leu Ala Leu Pro Arg Leu Pro Ala His Tyr Gln Phe Leu Leu

141/172

20 25 30

Asp Leu Gly Val Arg His Leu Val Ser Leu Thr Glu Arg Gly Pro Pro

35 40 45

His Ser Asp Ser Cys Pro Gly Leu Thr Leu His Arg Leu Arg Ile Pro

50 55 60

Asp Phe Cys Pro Pro Ala Pro Asp Gln Ile Asp Arg Phe Val Gln Ile

65 70 75 80

Val Asp Glu Ala Asn Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Val His Cys Ala

85 90 95

Leu Gly Phe Gly Arg Thr Gly Thr Met Leu Ala Cys Tyr Leu Val Lys

100 105 110

Glu Arg Gly Leu Ala Ala Gly Asp Ala Ile Ala Glu Ile Arg Arg Leu

115 120 125

Arg Pro Gly Pro Ile Glu Thr Tyr Glu Gln Glu Lys Ala Val Phe Gln

130 135 140

Phe Tyr Gln Arg Thr Lys

145 150

142/172

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 322

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 33

Gly Leu Met Leu Arg Arg Leu Arg Lys Gly Asn Leu Pro Ile Arg Ser

1

5

10

15

Ile Ile Pro Asn His Ala Asp Lys Glu Arg Phe Ala Thr Arg Cys Lys

20

25

30

Ala Ala Thr Val Leu Leu Tyr Asp Glu Ala Thr Ala Glu Trp Gln Pro

35

40

45

Glu Pro Gly Ala Pro Ala Ser Val Leu Gly Leu Leu Leu Gln Lys Leu

50

55

60

Arg Asp Asp Gly Cys Gln Ala Tyr Tyr Leu Gln Gly Gly Phe Asn Lys

65

70

75

80

Phe Gln Thr Glu Tyr Ser Glu His Cys Glu Thr Asn Val Asp Ser Ser

85

90

95

Ser Ser Pro Ser Ser Ser Pro Pro Thr Ser Val Leu Gly Leu Gly Gly

143/172

100

105

110

Leu Arg Ile Ser Ser Asp Cys Ser Asp Gly Glu Ser Asp Arg Glu Leu

115

120

125

Pro Ser Ser Ala Thr Glu Ser Asp Gly Ser Pro Val Pro Ser Ser Gln

130

135

140

Pro Ala Phe Pro Val Gln Ile Leu Pro Tyr Leu Tyr Leu Gly Cys Ala

145

150

155

160

Lys Asp Ser Thr Asn Leu Asp Val Leu Gly Lys Tyr Gly Ile Lys Tyr

165

170

175

Ile Leu Asn Val Thr Pro Asn Leu Pro Asn Ala Phe Glu His Gly Gly

180

185

190

Glu Phe Thr Tyr Lys Gln Ile Pro Ile Ser Asp His Trp Ser Gln Asn

195

200

205

Leu Ser Gln Phe Phe Pro Glu Ala Ile Ser Phe Ile Asp Glu Ala Arg

210

215

220

Ser Lys Lys Cys Gly Val Leu Val His Cys Leu Ala Gly Ile Ser Arg

225

230

235

240

144/172

Ser Val Thr Val Thr Val Ala Tyr Leu Met Gln Lys Met Asn Leu Ser

245

250

255

Leu Asn Asp Ala Tyr Asp Phe Val Lys Arg Lys Lys Ser Asn Ile Ser

260

265

270

Pro Asn Phe Asn Phe Met Gly Gln Leu Leu Asp Phe Glu Arg Thr Leu

275

280

285

Gly Leu Ser Ser Pro Cys Asp Asn His Ala Ser Ser Glu Gln Leu Tyr

290

295

300

Phe Ser Thr Pro Thr Asn His Asn Leu Phe Pro Leu Asn Thr Leu Glu

305

310

315

320

Ser Thr

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 521

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 34

Met Ser Glu Pro Lys Ala Ile Asp Pro Lys Leu Ser Thr Thr Asp Arg

145/172

1

5

10

15

Val Val Lys Ala Val Pro Phe Pro Pro Ser His Arg Leu Thr Ala Lys

20

25

30

Glu Val Phe Asp Asn Asp Gly Lys Pro Arg Val Asp Ile Leu Lys Ala

35

40

45

His Leu Met Lys Glu Gly Arg Leu Glu Glu Ser Val Ala Leu Arg Ile

50

55

60

Ile Thr Glu Gly Ala Ser Ile Leu Arg Gln Glu Lys Asn Leu Leu Asp

65

70

75

80

Ile Asp Ala Pro Val Thr Val Cys Gly Asp Ile His Gly Gln Phe Phe

85

90

95

Asp Leu Met Lys Leu Phe Glu Val Gly Gly Ser Pro Ala Asn Thr Arg

100

105

110

Tyr Leu Phe Leu Gly Asp Tyr Val Asp Arg Gly Tyr Phe Ser Ile Glu

115

120

125

Cys Val Leu Tyr Leu Trp Ala Leu Lys Ile Leu Tyr Pro Lys Thr Leu

130

135

140

146/172

Phe Leu Leu Arg Gly Asn His Glu Cys Arg His Leu Thr Glu Tyr Phe

145 150 155 160

Thr Phe Lys Gln Glu Cys Lys Ile Lys Tyr Ser Glu Arg Val Tyr Asp

165 170 175

Ala Cys Met Asp Ala Phe Asp Cys Leu Pro Leu Ala Ala Leu Met Asn

180 185 190

Gln Gln Phe Leu Cys Val His Gly Gly Leu Ser Pro Glu Ile Asn Thr

195 200 205

Leu Asp Asp Ile Arg Lys Leu Asp Arg Phe Lys Glu Pro Pro Ala Tyr

210 215 220

Gly Pro Met Cys Asp Ile Leu Trp Ser Asp Pro Leu Glu Asp Phe Gly

225 230 235 240

Asn Glu Lys Thr Gln Glu His Phe Thr His Asn Thr Val Arg Gly Cys

245 250 255

Ser Tyr Phe Tyr Ser Tyr Pro Ala Val Cys Glu Phe Leu Gln His Asn

260 265 270

Asn Leu Leu Ser Ile Leu Arg Ala His Glu Ala Gln Asp Ala Gly Tyr

275 280 285

147/172

Arg Met Tyr Arg Lys Ser Gln Thr Thr Gly Phe Pro Ser Leu Ile Thr

290

295

300

Ile Phe Ser Ala Pro Asn Tyr Leu Asp Val Tyr Asn Asn Lys Ala Ala

305

310

315

320

Val Leu Lys Tyr Glu Asn Asn Val Met Asn Ile Arg Gln Phe Asn Cys

325

330

335

Ser Pro His Pro Tyr Trp Leu Pro Asn Phe Met Asp Val Phe Thr Trp

340

345

350

Ser Leu Pro Phe Val Gly Glu Lys Val Thr Glu Met Leu Val Asn Val

355

360

365

Leu Asn Ile Cys Ser Asp Asp Glu Leu Gly Ser Glu Glu Asp Gly Phe

370

375

380

Asp Gly Ala Thr Ala Ala Ala Arg Lys Glu Val Ile Arg Asn Lys Ile

385

390

395

400

Arg Ala Ile Gly Lys Met Ala Arg Val Phe Ser Val Leu Arg Glu Glu

405

410

415

Ser Glu Ser Val Leu Thr Leu Lys Gly Leu Thr Pro Thr Gly Met Leu

148/172

420

425

430

Pro Ser Gly Val Leu Ser Gly Gly Lys Gln Thr Leu Gln Ser Ala Thr

435

440

445

Val Glu Ala Ile Glu Ala Asp Glu Ala Ile Lys Gly Phe Ser Pro Gln

450

455

460

His Lys Ile Thr Ser Phe Glu Glu Ala Lys Gly Leu Asp Arg Ile Asn

465

470

475

480

Glu Arg Met Pro Pro Arg Arg Asp Ala Met Pro Ser Asp Ala Asn Leu

485

490

495

Asn Ser Ile Asn Lys Ala Leu Thr Ser Glu Thr Asn Gly Thr Asp Ser

500

505

510

Asn Gly Ser Asn Ser Ser Asn Ile Gln

515

520

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 1267

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

149/172

&lt;400&gt; 35

Asp Leu Ser Arg Ser His Cys His Val Tyr Leu Ala His Leu Glu Asn

1 5 10 15

Ser Phe Gly Pro Ser Gly Ala Arg Glu Gly Ser Leu Ser Ser Gln Asp

20 25 30

Ser Arg Thr Glu Ser Ala Ser Leu Ser Gln Ser Gln Val Asn Gly Phe

35 40 45

Phe Ala Ser His Leu Gly Asp Gln Thr Trp Gln Glu Ser Gln His Gly

50 55 60

Ser Pro Ser Pro Ser Val Ile Ser Lys Ala Thr Glu Lys Glu Thr Phe

65 70 75 80

Thr Asp Ser Asn Gln Ser Lys Thr Lys Lys Pro Gly Ile Ser Asp Val

85 90 95

Thr Asp Tyr Ser Asp Arg Gly Asp Ser Asp Met Asp Glu Ala Thr Tyr

100 105 110

Ser Ser Ser Gln Asp His Gln Thr Pro Lys Gln Glu Ser Ser Ser

115 120 125

Val Asn Thr Ser Asn Lys Met Asn Phe Lys Thr Phe Pro Ser Ser Pro

150/172

130

135

140

Pro Arg Ser Gly Asp Ile Phe Glu Val Glu Leu Ala Lys Asn Asp Asn

145

150

155

160

Ser Leu Gly Ile Ser Val Thr Gly Gly Val Asn Thr Ser Val Arg His

165

170

175

Gly Gly Ile Tyr Val Lys Ala Val Ile Pro Gln Gly Ala Ala Glu Ser

180

185

190

Asp Gly Arg Ile His Lys Gly Asp Arg Val Leu Ala Val Asn Gly Val

195

200

205

Ser Leu Glu Gly Ala Thr His Lys Gln Ala Val Glu Thr Leu Arg Asn

210

215

220

Thr Gly Gln Val Val His Leu Leu Leu Glu Lys Gly Gln Ser Pro Thr

225

230

235

240

Ser Lys Glu His Val Pro Val Thr Pro Gln Cys Thr Leu Ser Asp Gln

245

250

255

Asn Ala Gln Gly Gln Gly Pro Glu Lys Val Lys Lys Thr Thr Gln Val

260

265

270

151/172

Lys Asp Tyr Ser Phe Val Thr Glu Glu Asn Thr Phe Glu Val Lys Leu

275 280 285

Phe Lys Asn Ser Ser Gly Leu Gly Phe Ser Phe Ser Arg Glu Asp Asn

290 295 300

Leu Ile Pro Glu Gln Ile Asn Ala Ser Ile Val Arg Val Lys Lys Leu

305 310 315 320

Phe Pro Gly Gln Pro Ala Ala Glu Ser Gly Lys Ile Asp Val Gly Asp

325 330 335

Val Ile Leu Lys Val Asn Gly Ala Ser Leu Lys Gly Leu Ser Gln Gln

340 345 350

Glu Val Ile Ser Ala Leu Arg Gly Thr Ala Pro Glu Val Phe Leu Leu

355 360 365

Leu Cys Arg Pro Pro Gly Val Leu Pro Glu Ile Asp Thr Ala Leu

370 375 380

Leu Thr Pro Leu Gln Ser Pro Ala Gln Val Leu Pro Asn Ser Ser Lys

385 390 395 400

Asp Ser Ser Gln Pro Ser Cys Val Glu Gln Ser Thr Ser Ser Asp Glu

405 410 415

152/172

Asn Glu Met Ser Asp Lys Ser Lys Lys Gln Cys Lys Ser Pro Ser Arg

420 425 430

Lys Asp Ser Tyr Ser Asp Ser Ser Gly Ser Gly Glu Asp Asp Leu Val

435 440 445

Thr Ala Pro Ala Asn Ile Ser Asn Ser Thr Trp Ser Ser Ala Leu His

450 455 460

Gln Thr Leu Ser Asn Met Val Ser Gln Ala Gln Ser His His Glu Ala

465 470 475 480

Pro Arg Val Lys Lys Ile Pro Phe Val Pro Cys Phe Thr Ile Leu Arg

485 490 495

Lys Arg Pro Asn Lys Pro Glu Phe Glu Asp Ser Asn Pro Ser Pro Leu

500 505 510

Pro Pro Asp Met Ala Pro Gly Gln Ser Tyr Gln Pro Gln Ser Glu Ser

515 520 525

Ala Ser Ser Ser Ser Met Asp Lys Tyr His Ile His His Ile Ser Glu

530 535 540

Pro Thr Arg Gln Glu Asn Trp Thr Pro Leu Lys Asn Asp Leu Glu Asn

153/172

545 550 555 560

His Leu Glu Asp Phe Glu Leu Glu Val Glu Leu Leu Ile Thr Leu Ile

565 570 575

Lys Ser Glu Lys Gly Ser Leu Gly Phe Thr Val Thr Lys Gly Asn Gln

580 585 590

Arg Ile Gly Cys Tyr Val His Asp Val Ile Gln Asp Pro Ala Lys Ser

595 600 605

Asp Gly Arg Leu Lys Pro Gly Asp Arg Leu Ile Lys Val Asn Asp Thr

610 615 620

Asp Val Thr Asn Met Thr His Thr Asp Ala Val Asn Leu Leu Arg Gly

625 630 635 640

Ser Lys Thr Val Arg Leu Val Ile Gly Arg Val Leu Glu Leu Pro Arg

645 650 655

Ile Pro Met Leu Pro His Leu Leu Pro Asp Ile Thr Leu Thr Cys Asn

660 665 670

Lys Glu Glu Leu Gly Phe Ser Leu Cys Gly Gly His Asp Ser Leu Tyr

675 680 685

154/172

Gln Val Val Tyr Ile Ser Asp Ile Asn Pro Arg Ser Val Ala Ala Ile

690

695

700

Glu Gly Asn Leu Gln Leu Leu Asp Val Ile His Tyr Val Asn Gly Val

705

710

715

720

Ser Thr Gln Gly Met Thr Leu Glu Glu Val Asn Arg Ala Leu Asp Met

725

730

735

Ser Leu Pro Ser Leu Val Leu Lys Ala Thr Arg Asn Asp Leu Pro Val

740

745

750

Val Pro Ser Ser Lys Arg Ser Ala Val Ser Ala Pro Lys Ser Thr Lys

755

760

765

Gly Asn Gly Ser Tyr Ser Val Gly Ser Cys Ser Gln Pro Ala Leu Thr

770

775

780

Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Val Ala Gly Glu Glu Ile Asn Glu Ile

785

790

795

800

Ser Tyr Pro Lys Gly Lys Cys Ser Thr Tyr Gln Ile Lys Gly Ser Pro

805

810

815

Asn Leu Thr Leu Pro Lys Glu Ser Tyr Ile Gln Glu Asp Asp Ile Tyr

820

825

830

155/172

Asp Asp Ser Gln Glu Ala Glu Val Ile Gln Ser Leu Leu Asp Val Val  
835 840 845

Asp Glu Glu Ser Gln Asn Leu Leu Asn Glu Asn Asn Ala Ala Gly Tyr  
850 855 860

Ser Cys Gly Pro Gly Thr Leu Lys Met Asn Gly Lys Leu Ser Glu Glu  
865 870 875 880

Arg Thr Glu Asp Thr Asp Cys Asp Gly Ser Pro Leu Pro Glu Tyr Phe  
885 890 895

Thr Glu Ala Thr Lys Met Asn Gly Cys Glu Glu Tyr Cys Glu Glu Lys  
900 905 910

Val Lys Ser Glu Ser Leu Ile Gln Lys Pro Gln Glu Lys Lys Thr Asp  
915 920 925

Asp Asp Glu Ile Thr Trp Gly Asn Asp Glu Leu Pro Ile Glu Arg Thr  
930 935 940

Asn His Glu Asp Ser Asp Lys Asp His Ser Phe Leu Thr Asn Asp Glu  
945 950 955 960

Leu Ala Val Leu Pro Val Val Lys Val Leu Pro Ser Gly Lys Tyr Thr

156/172

965

970

975

Gly Ala Asn Leu Lys Ser Val Ile Arg Val Leu Arg Val Ala Arg Ser

980

985

990

Gly Ile Pro Ser Lys Glu Leu Glu Asn Leu Gln Glu Leu Lys Pro Leu

995

1000

1005

Asp Gln Cys Leu Ile Gly Gln Thr Lys Glu Asn Arg Arg Lys Asn Arg

1010

1015

1020

Tyr Lys Asn Ile Leu Pro Tyr Asp Ala Thr Arg Val Pro Leu Gly Asp

1025

1030

1035

1040

Glu Gly Gly Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Lys Ile Pro Val Gly Lys

1045

1050

1055

Glu Glu Phe Val Tyr Ile Ala Cys Gln Gly Pro Leu Pro Thr Thr Val

1060

1065

1070

Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Trp Glu Gln Lys Ser Thr Val Ile Ala

1075

1080

1085

Met Met Thr Gln Glu Val Glu Gly Glu Lys Ile Lys Cys Gln Arg Tyr

1090

1095

1100

157/172

Trp Pro Asn Ile Leu Gly Lys Thr Thr Met Val Ser Asn Arg Leu Arg

1105 1110 1115 1120

Leu Ala Leu Val Arg Met Gln Gln Leu Lys Gly Phe Val Val Arg Ala

1125 1130 1135

Met Thr Leu Glu Asp Ile Gln Thr Arg Glu Val Arg His Ile Ser His

1140 1145 1150

Leu Asn Phe Thr Ala Trp Pro Asp His Asp Thr Pro Ser Gln Pro Asp

1155 1160 1165

Asp Leu Leu Thr Phe Ile Ser Tyr Met Arg His Ile His Arg Ser Gly

1170 1175 1180

Pro Ile Ile Thr His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg Ser Gly Thr Leu

1185 1190 1195 1200

Ile Cys Ile Asp Val Val Leu Gly Leu Ile Ser Gln Asp Leu Asp Phe

1205 1210 1215

Asp Ile Ser Asp Leu Val Arg Cys Met Arg Leu Gln Arg His Gly Met

1220 1225 1230

Val Gln Thr Glu Asp Gln Tyr Ile Phe Cys Tyr Gln Val Ile Leu Tyr

1235 1240 1245

158/172

Val Leu Thr Arg Leu Gln Ala Glu Glu Glu Gln Lys Gln Gln Pro Gln

1250

1255

1260

Leu Leu Lys

1265

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 551

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 36

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu

1

5

10

15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr

20

25

30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly

35

40

45

Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser

50

55

60

159/172

Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys

65 70 75 80

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu

85 90 95

Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp

100 105 110

Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser

115 120 125

Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg

130 135 140

Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile

145 150 155 160

Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr

165 170 175

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His

180 185 190

Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu

195 200 205

160/172

Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser

210

215

220

Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr

225

230

235

240

Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg

245

250

255

Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp

260

265

270

Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg

275

280

285

Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile

290

295

300

Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys

305

310

315

320

Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile

325

330

335

His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe

161/172

340 345 350

Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr

355 360 365

Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly

370 375 380

Val Glu Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala Gln Val

385 390 395 400

Lys His Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile

405 410 415

Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp Leu Lys

420 425 430

Ile Gln Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu

435 440 445

Gly Lys Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile

450 455 460

Asp Val Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe

465 470 475 480

162/172

Phe Tyr Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe

485

490

495

Trp Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys

500

505

510

Asn Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro

515

520

525

Ser Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser

530

535

540

Asp Val Val Ala Gly Ser Asp

545

550

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 323

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 37

Met Ala Asp Leu Asp Lys Leu Asn Ile Asp Ser Ile Ile Gln Arg Leu

1

5

10

15

Leu Glu Val Arg Gly Ser Lys Pro Gly Lys Asn Val Gln Leu Gln Glu

163/172

20

25

30

Asn Glu Ile Arg Gly Leu Cys Leu Lys Ser Arg Glu Ile Phe Leu Ser

35

40

45

Gln Pro Ile Leu Leu Glu Leu Glu Ala Pro Leu Lys Ile Cys Gly Asp

50

55

60

Ile His Gly Gln Tyr Tyr Asp Leu Leu Arg Leu Phe Glu Tyr Gly Gly

65

70

75

80

Phe Pro Pro Glu Ser Asn Tyr Leu Phe Leu Gly Asp Tyr Val Asp Arg

85

90

95

Gly Lys Gln Ser Leu Glu Thr Ile Cys Leu Leu Leu Ala Tyr Lys Ile

100

105

110

Lys Tyr Pro Glu Asn Phe Phe Leu Leu Arg Gly Asn His Glu Cys Ala

115

120

125

Ser Ile Asn Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Asp Glu Cys Lys Arg Arg Tyr

130

135

140

Asn Ile Lys Leu Trp Lys Thr Phe Thr Asp Cys Phe Asn Cys Leu Pro

145

150

155

160

164/172

Ile Ala Ala Ile Val Asp Glu Lys Ile Phe Cys Cys His Gly Gly Leu

165

170

175

Ser Pro Asp Leu Gln Ser Met Glu Gln Ile Arg Arg Ile Met Arg Pro

180

185

190

Thr Asp Val Pro Asp Gln Gly Leu Leu Cys Asp Leu Leu Trp Ser Asp

195

200

205

Pro Asp Lys Asp Val Leu Gly Trp Gly Glu Asn Asp Arg Gly Val Ser

210

215

220

Phe Thr Phe Gly Ala Glu Val Val Ala Lys Phe Leu His Lys His Asp

225

230

235

240

Leu Asp Leu Ile Cys Arg Ala His Gln Val Val Glu Asp Gly Tyr Glu

245

250

255

Phe Phe Ala Lys Arg Gln Leu Val Thr Leu Phe Ser Ala Pro Asn Tyr

260

265

270

Cys Gly Glu Phe Asp Asn Ala Gly Ala Met Met Ser Val Asp Glu Thr

275

280

285

Leu Met Cys Ser Phe Gln Ile Leu Lys Pro Ala Glu Lys Lys Lys Pro

290

295

300

165/172

Asn Ala Thr Arg Pro Val Thr Pro Pro Arg Gly Met Ile Thr Lys Gln

305

310

315

320

Ala Lys Lys

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 319

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 38

Asp Lys Leu Asn Ile Asp Ser Ile Ile Gln Arg Leu Leu Glu Val Arg

1

5

10

15

Gly Ser Lys Pro Gly Lys Asn Val Gln Leu Gln Glu Asn Glu Ile Arg

20

25

30

Gly Leu Cys Leu Lys Ser Arg Glu Ile Phe Leu Ser Gln Pro Ile Leu

35

40

45

Leu Glu Leu Glu Ala Pro Leu Lys Ile Cys Gly Asp Ile His Gly Gln

50

55

60

166/172

Tyr Tyr Asp Leu Leu Arg Leu Phe Glu Tyr Gly Gly Phe Pro Pro Glu

65 70 75 80

Ser Asn Tyr Leu Phe Leu Gly Asp Tyr Val Asp Arg Gly Lys Gln Ser

85 90 95

Leu Glu Thr Ile Cys Leu Leu Ala Tyr Lys Ile Lys Tyr Pro Glu

100 105 110

Asn Phe Phe Leu Leu Arg Gly Asn His Glu Cys Ala Ser Ile Asn Arg

115 120 125

Ile Tyr Gly Phe Tyr Asp Glu Cys Lys Arg Arg Tyr Asn Ile Lys Leu

130 135 140

Trp Lys Thr Phe Thr Asp Cys Phe Asn Cys Leu Pro Ile Ala Ala Ile

145 150 155 160

Val Asp Glu Lys Ile Phe Cys Cys His Gly Gly Leu Ser Pro Asp Leu

165 170 175

Gln Ser Met Glu Gln Ile Arg Arg Ile Met Arg Pro Thr Asp Val Pro

180 185 190

Asp Gln Gly Leu Leu Cys Asp Leu Leu Trp Ser Asp Pro Asp Lys Asp

195 200 205

167/172

Val Leu Gly Trp Gly Glu Asn Asp Arg Gly Val Ser Phe Thr Phe Gly

210

215

220

Ala Glu Val Val Ala Lys Phe Leu His Lys His Asp Leu Asp Leu Ile

225

230

235

240

Cys Arg Ala His Gln Val Val Glu Asp Gly Tyr Glu Phe Phe Ala Lys

245

250

255

Arg Gln Leu Val Thr Leu Phe Ser Ala Pro Asn Tyr Cys Gly Glu Phe

260

265

270

Asp Asn Ala Gly Ala Met Met Ser Val Asp Glu Thr Leu Met Cys Ser

275

280

285

Phe Gln Ile Leu Lys Pro Ala Glu Lys Lys Pro Asn Ala Thr Arg

290

295

300

Pro Val Thr Pro Pro Arg Gly Met Ile Thr Lys Gln Ala Lys Lys

305

310

315

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 309

&lt;212&gt; PRT

168/172

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 39

Met Asp Glu Lys Val Phe Thr Lys Glu Leu Asp Gln Trp Ile Glu Gln

1 5 10 15

Leu Asn Glu Cys Lys Gln Leu Ser Glu Ser Gln Val Lys Ser Leu Cys

20 25 30

Glu Lys Ala Lys Glu Ile Leu Thr Lys Glu Ser Asn Val Gln Glu Val

35 40 45

Arg Cys Pro Val Thr Val Cys Gly Asp Val His Gly Gln Phe His Asp

50 55 60

Leu Met Glu Leu Phe Arg Ile Gly Gly Lys Ser Pro Asp Thr Asn Tyr

65 70 75 80

Leu Phe Met Gly Asp Tyr Val Asp Arg Gly Tyr Tyr Ser Val Glu Thr

85 90 95

Val Thr Leu Leu Val Ala Leu Lys Val Arg Tyr Arg Glu Arg Ile Thr

100 105 110

Ile Leu Arg Gly Asn His Glu Ser Arg Gln Ile Thr Gln Val Tyr Gly

115 120 125

169/172

Phe Tyr Asp Glu Cys Leu Arg Lys Tyr Gly Asn Ala Asn Val Trp Lys

130 135 140

Tyr Phe Thr Asp Leu Phe Asp Tyr Leu Pro Leu Thr Ala Leu Val Asp

145 150 155 160

Gly Gln Ile Phe Cys Leu His Gly Gly Leu Ser Pro Ser Ile Asp Thr

165 170 175

Leu Asp His Ile Arg Ala Leu Asp Arg Leu Gln Glu Val Pro His Glu

180 185 190

Gly Pro Met Cys Asp Leu Leu Trp Ser Asp Pro Asp Asp Arg Gly Gly

195 200 205

Trp Gly Ile Ser Pro Arg Gly Ala Gly Tyr Thr Phe Gly Gln Asp Ile

210 215 220

Ser Glu Thr Phe Asn His Ala Asn Gly Leu Thr Leu Val Ser Arg Ala

225 230 235 240

His Gln Leu Val Met Glu Gly Tyr Asn Trp Cys His Asp Arg Asn Val

245 250 255

Val Thr Ile Phe Ser Ala Pro Asn Tyr Cys Tyr Arg Cys Gly Asn Gln

170/172

260

265

270

Ala Ala Ile Met Glu Leu Asp Asp Thr Leu Lys Tyr Ser Phe Leu Gln

275

280

285

Phe Asp Pro Ala Pro Arg Arg Gly Glu Pro His Val Thr Arg Arg Thr

290

295

300

Pro Asp Tyr Phe Leu

305

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:Artificially

Synthesized Primer Sequence

&lt;400&gt; 40

tacggaaagtgttacttctgc

20

&lt;210&gt; 41

171/172

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Primer Sequence

<400> 41

tgtggaggt ttttctcta

20

<210> 42

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Primer Sequence

<400> 42

gttttccag tcacgac

17

<210> 43

172/172

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Primer Sequence

&lt;400&gt; 43

cagggaaacag ctatgac

17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05061

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 Int.Cl' C12N15/12, C12N9/12, C12N9/16, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12N5/10, C07K16/40, C12Q1/68, C12Q1/42, C12Q1/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 Int.Cl' C12N15/12, C12N9/12, C12N9/16, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12N5/10, C07K16/40, C12Q1/68, C12Q1/42, C12Q1/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), JICST FILE (JOIS),  
 SwissProt/PIR/GeneSeq, GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STEVEN K. HANKS, et al., "The Protein Kinase Family: Conserved Features and Deduced Phylogeny of the Catalytic Domains", SCIENCE (1988), Vol.241, pp.42-52	1-9
Y	W. Biekle, et al., "Characterization of a novel murine testis-specific serine/threonine kinase", GENE (1994), Vol.139, No.2, pp.235-239	1-9
Y	Yoshiyuki Kaneko, et al., "IDENTIFICATION OF PROTEIN TYROSINEPHOPHATASES EXPRESSED IN MURINE MALE GERM CELLS", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS (1993), Vol.197, No.2, pp.625-631	1-9
P,X	WO, 99/53036, A2 (SUGEN, INC.), 21 October, 1999 (21.10.99), Full text; especially sequence No.98 & AU, 3642499, A	1-9
P,X	WO, 99/58558, A2 (INCYTE PHARMACEUTICAL, INC.), 18 November, 1999 (18.11.99), Full text; especially sequence Nos. 1-14 & AU, 9940770, A	1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"%" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 October, 2000 (24.10.00)Date of mailing of the international search report  
31 October, 2000 (31.10.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05061

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Yasushi Izumi, et al., "An Atypical PKC Directly Associates and Colocalizes at the Epithelial Tight Junction with ASIP, a Mammalian Homologue of <i>Caenorhabditis elegans</i> Polarity Protein PAR-3", The Journal of Cell Biology (1998), Vol.143, No.1, pp.95-106	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl' C12N15/12, C12N9/12, C12N9/16, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12N5/10, C07K16/40, C12Q1/68, C12Q1/42, C12Q1/48		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl' C12N15/12, C12N9/12, C12N9/16, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12N5/10, C07K16/40, C12Q1/68, C12Q1/42, C12Q1/48		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), JICSTファイル (JOIS), SwissProt/PIR/GeneSeq, GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	STEVEN K. HANKS, et al., "The Protein Kinase Family: Conserved Features and Deduced Phylogeny of the Catalytic Domains", SCIENCE (1988), Vol. 241, p. 42-52	1-9
Y	W. Biekle, et al., "Characterization of a novel murine testis-specific serine/threonine kinase", GENE (1994), Vol. 139, No. 2, p. 235-239	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 24. 10. 00	国際調査報告の発送日 31.10.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 引地 進 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	4B 2936

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリーエ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Yoshiyuki Kaneko, et al., "IDENTIFICATION OF PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASES EXPRESSED IN MURINE MALE GERM CELLS", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS (1993), Vol. 197, No. 2, p. 625-631	1-9
P, X	WO, 99/53036, A2 (SUGEN, INC.) 21.10月. 1999 (21. 10. 99) 全文、特に配列番号98 & AU, 3642499, A	1-9
P, X	WO, 99/58558, A2 (INCYTE PHARMACEUTICAL, INC.) 18.11月. 1999 (18. 11. 99) 全文、特に配列番号1, 14 & AU, 9940770, A	1-9
A	Yasushi Izumi, et al., "An Atypical PKC Directly Associates and Colocalizes at the Epithelial Tight Junction with ASIP, a Mammalian Homologue of <i>Caenorhabditis elegans</i> Polarity Protein PAR-3", The Journal of Cell Biology (1998), Vol. 143, No. 1, p. 95-106	1-9